

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Coper

Tetrahydrocannabinol-Toleranzentwicklung
gemessen an der Temperatur, der Nahrungsaufnahme
sowie der Hexobarbital-Schlafzeit und der Amphetaminmotilität

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dietz Rating
aus Gelsenkirchen

1971

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Coper

Tetrahydrocannabinol-Toleranzentwicklung
gemessen an der Temperatur, der Nahrungsaufnahme
sowie der Hexobarbital-Schlafzeit und der Amphetaminmotilität

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietz Rating

aus Gelsenkirchen

Referent: Prof. Dr. H. Coper

Korreferent: Prof. Dr. F. v. Bruchhausen

Promoviert am 17. Mai 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Methodik	7
1.) Material	7
2.) Pharmakologische Experimente	8
2.1. Temperaturversuch	8
2.2. Untersuchung über den Gewichtsverlauf und die Nahrungsaufnahme von Ratten	8
2.3. Hexobarbitalschlafzeit	9
2.4. Amphetaminmotilität	9
3.) Gewebeaufbereitung für die chemischen Bestimmungsmethoden	16
4.) Chemische Bestimmungsmethoden	16
4.1. Hexobarbital	16
4.2. Amphetamin	17
4.3. Reagenzien	20
5.) Statistische Auswertung	21
Ergebnisse und Diskussion	24
6.) Einfluß akuter und subchronischer Behand- lung mit Δ^8 -THC auf die Körpertemperatur von Ratten	24
7.) Einfluß von Δ^8 -THC auf das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme von Ratten	26
8.) Schlafversuche und Hexobarbitalbestimmung	29
9.) Untersuchung über die Amphetamin-bedingte Motilität und ihre Veränderung durch THC	36
10.) Bestimmung der Amphetaminkonzentration von Hirn- und Lebergewebe	40

Zusammenfassung

55

Tabellen

57

Literaturverzeichnis

69

1	1.1. Temperaturverlauf	57
2	2.1. Untersuchungen über den Gewichtsverlust und die Narkoseanfälligkeit von Ratten	58
3	2.2. Narkoseanfälligkeit	59
4	2.3. Anästhetikumsdosierung	60
5	2.4. Gewebespannung für die chemischen Bestimmungsmethoden	61
6	3.1. Chemische Bestimmungsmethoden	62
7	3.2. Hexobarbital	63
8	3.3. Asphyxien	64
9	3.4. Narkosen	65
10	4.1. Ballistische Untersuchung	66
11	5. Ergebnisse und Diskussion	67
12	6.1. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Körpergewichte	68
13	6.2. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	69
14	6.3. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	70
15	6.4. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	71
16	6.5. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	72
17	6.6. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	73
18	6.7. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	74
19	6.8. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	75
20	6.9. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	76
21	6.10. Einfluß von Narkose und Narkosemittel auf die Narkoseanfälligkeit von Ratten	77

EINLEITUNG

Über die Wirkungen und Begleiterscheinungen des Cannabisgebrauches liegt eine nahezu unübersehbare Literatur vor. Trägt man jedoch die experimentell mit einwandfreier Methodik erhobenen und reproduzierten Befunde zusammen, so ist das Ergebnis im Vergleich zu der Zahl der Erlebnisberichte recht gering. Diese Feststellung erklärt sich aus der Tatsache, daß die endgültige Aufklärung der Struktur des Tetrahydrocannabinol (THC) und Vollsynthese von Δ^9 -THC erst 1964/65 durch GAONI und MECOULAM (51, 34) gelangen. Danach wurden auch erst Untersuchungen mit definierten Substanzen bzw. standardisierten Extrakten durchgeführt. Sie zeigten, daß reines Δ^9 -THC an Menschen die für Cannabis typischen psychischen Wirkungen hervorruft (37, 39). Nach Cannabis bzw. THC kommt es bei Ratten und Mäusen zu einer Senkung der Körpertemperatur (33, 38, 52, 30) und zum Auftreten einer Catalepsie (13, 33, 35) sowie einer Ataxie bei Ratten (35) und Hunden (31, 35, 47). Ferner wurden analgetische (5, 20, 33) und krampfhemmende (31, 47) Wirkungen beschrieben. Cannabisextrakt (6, 32, 33, 47), THC-Derivate (17, 32) und Δ^9 -THC (42, 68) verlängern die Barbiturat-Schlafzeit. Ebenso wird die Wirkung des Amphetamins auf die Motorik durch THC-Derivate (17, 32) und Δ^9 -THC (42) verlängert bzw. verstärkt.

Über den Wirkungsmechanismus des THC gibt es bisher nur Hypothesen, deren Stichhaltigkeit experimentell noch kaum geprüft worden ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden einige Experimente durchgeführt, die klären sollen, ob das ebenfalls in Cannabisextrakten gefundene stereoisomere Δ^8 -THC die gleichen

Wirkungen wie Δ^9 -THC hervorruft. Darüber hinaus wurden Versuche zur Aufklärung der Wirkungsverstärkung der Barbiturate und des Amphetamins durchgeführt, wobei es notwendig war, zur Objektivierung der Amphetaminwirkungen eine neue Methode zu entwickeln. Im einzelnen wurde der Einfluß einmaliger und subchronischer THC-Behandlung auf

Körpertemperatur

Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlauf

Hexobarbitalschlafzeit

Amphetaminmotilität

Hexobarbital- und

Amphetaminelimination

untersucht.

Die nach akuter und subchronischer Behandlung mit Δ^8 -THC gewonnenen Ergebnisse wurden mit den in der Literatur vorliegenden Befunden verglichen.

METHODIK

1.) Material

1.1. Tiermaterial

Die Versuche wurden an weiblichen Albinoratten, Stamm Wistar, im Gewicht von 150 - 220 g durchgeführt; für die Schlafversuche und die Bestimmungen der Konzentrationen von Hexobarbital und Amphetamin im Gehirn und in der Leber bzw. im Blut wurden Tiere der Tierzucht-farm Hoffmann, Berlin, für die Untersuchungen der Motilität, der Temperatur und des Gewichtes Tiere der Carworth Farms, England, verwandt. Die Tiere erhielten pelletiertes Trockenfutter "Altromin R 10" (Firma Altrogge, Lage-Lippe) und Leitungswasser ad libitum.

1.2. Versuchssubstanzen

- a) Synthetisiertes (-)- Δ^8 -trans-Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), Schering AG, Berlin
- b) Hexobarbital-Na (Evipan^(R)), Bayer, Leverkusen
- c) d-Amphetaminsulfat, E. Merck AG, Darmstadt

Als Träger des Δ^8 -THC diente ein Gemisch von Propylen-glykol/5 % Gummi arabicum (3 : 7). Hexobarbital und d-Amphetamin wurden in aqua dest. gelöst.

1.3. Applikation

Im akuten Versuch wurde 30 min nach i. p. -Gabe von Δ^8 -THC, im subchronischen Versuch 30 min nach der 10. Injektion von Δ^8 -THC Hexobarbital- bzw. Amphetaminlösung i. p. injiziert.

Die Amphetaminelimination wurde in den subchronischen Versuchen an den Ratten bestimmt, mit denen die Amphetaminmotilität nach 10-tägiger THC-Behandlung untersucht worden war. Sie erhielten am 11. und 12. Tag weitere THC-Injektionen und 30 min nach der 12. Injektion Amphetamin.

Pro 100 g Gewicht erhielten die Ratten in den akuten und subchronischen Versuchen 1 ml der Δ^8 -THC- bzw. 0,5 ml der Hexobarbital- und Amphetamin-Lösung i.p.; nur in den subchronischen Versuchen zur Motilitätsmessung und Amphetaminkonzentrationsbestimmung 10 Tage lang 0,20 ml THC-Lösung. Die Kontrolltiere bekamen entsprechende Mengen des Lösungsmittels Propylenglykol/Gummi arabicum (PGG).

2.) Pharmakologische Experimente

2.1. Temperaturversuche

Bei akuter Behandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC wurde die Temperatur vor und 15, 30, 60, 90, 120, 180 und 240 min p.i. gemessen.

Im subchronischen Versuch erhielten die Ratten täglich 10 mg/kg Δ^8 -THC. Am ersten, am fünften und am neunten Tag wurde vor sowie 90 min nach der THC-Injektion mit einem Universalthermometer (Typ TE 3, System Ellab/Kopenhagen) die Körpertemperatur der Ratten bestimmt. Die Sonde wurde 4,0 cm tief rectal eingeführt.

2.2. Untersuchung über den Gewichtsverlauf und die Nahrungsaufnahme von Ratten

Ratten, die zu je 6 in einem Plastikkkäfig von 40 cm x 25 cm x 15 cm Größe gehalten wurden, bekamen 10 Tage lang

täglich eine Dosis von 10 mg/kg Δ^8 -THC. Vor jeder neuen Injektion wurde das Gewicht der Tiere und ihre Nahrungsaufnahme durch Rückwiegen des verbliebenen Futters bestimmt.

2.3. Hexobarbitalschlafzeit

Die Schlafversuche wurden in einem ruhigen Raum bei einer Umgebungstemperatur von 22 - 23° C durchgeführt. Nach akuter bzw. subchronischer Vorbehandlung mit 5 mg/kg Δ^8 -THC erhielten die Tiere 100 mg/kg Hexobarbital-Na i.p.. Darüber hinaus wurde an den Tieren, die subchronisch mit Δ^8 -THC behandelt worden waren, nach einem 9-tägigen injektionsfreien Intervall ohne vorherige THC-Gabe ein zweiter Schlafversuch mit 100 mg/kg Hexobarbital-Na durchgeführt.

Als Narkosedauer wurde die Zeit von der Gabe des Hexobarbitals bis zum Wiedererlangen der Stellreflexe gerechnet. Um auszuschließen, daß die cataleptische Eigenwirkung (33, 35, 42) des THC auf die Stellreflexe die Ergebnisse verfälscht, wurde jedes Tier von der 60. Minute nach der Evipangabe an in 10-minütigem Abstand aufgenommen und auf Wiedererlangung seiner Stellreflexe geprüft.

2.4. Amphetaminmotilität

Amphetamin führt in einem Dosisbereich von 0,25 - 2,0 mg/kg bei Ratten zu einer verstärkten motorischen Aktivität. Sie äußert sich in einer Steigerung der Normalmotorik wie gehäuftes Sichaufrichten, erhöhte Vorwärts- aber auch Rückwärtslokomotion und verstärkte Putzbewegungen mit den Hinter- und Vorderpfoten (57, 58, 59).

Nach Dosen von 5,0 - 10 mg/kg kommt es zu stereotypen Bewegungen wie kontinuierlichem Lecken und Beißen an den Gittern und Wänden der Käfige, aber auch an den eigenen Extremitäten sowie zu einem kontinuierlichen, auf ein kleines Areal begrenztes Schnüffeln am Boden, den Wänden, dem Gitter der Käfige oder aber in der Luft (57, 65).

Zwar sind nach den niederen Dosen vor allem die Steigerung der Normalmotorik und nach den mittleren Dosen vor allem Stereotypien zu beobachten, aber stets sind beide motorischen Phänomene nebeneinander bzw. nacheinander nachweisbar. So konnte in operant behavior-Studien an der Ratte schon nach geringen Dosen neben der gesteigerten Lokomotion ein stereotypes Verhaltensmuster gezeigt werden (65). Nach höheren Amphetamindosen lassen sich nach RANDRUP und MUNKVAD (57, 59) relativ klar drei Phasen der motorischen Aktivität der Ratte abgrenzen: In den ersten 15 - 20 min nach der Injektion und in der Schlußphase der Amphetaminwirkung 3 - 5 Stunden später treten die normal-motorischen Äußerungen in einem im Vergleich zu unbehandelten Tieren verstärkten Maße auf. Die Mittelphase der Wirkung hingegen ist durch das Auftreten der oben beschriebenen Stereotypien, die 2 - 3 Stunden andauern, bei gleichzeitiger Reduktion der Lokomotion geprägt.

Um die Lokomotion metrisch zu erfassen, stehen mehrere Verfahren zur Verfügung: es werden die zurückgelegten Wegstrecken oder die Anzahl der Durchläufe in einem Y-maze-Test gezählt; es werden Mikroschalter in den Käfigboden eingebaut und die Summe der durch die

Bewegungen der Ratte ausgelösten Kontakte aufgezeichnet, oder den Tieren werden kleine Metallplättchen angeheftet und die Bewegungen der Plättchen in einem elektrischen Feld, das unter dem Käfig aufgebaut ist, bestimmt (System Animex). Die gebräuchlichste Meßmethode besteht darin, daß durch Käfige Lichtschranken gelegt und die Summe der Unterbrechungen als Maß der lokomotorischen Aktivität registriert werden (Photozellaktivitätsbox).

Als Maß der Stereotypen diene bisher die Zeitdauer, während der die stereotypen Bewegungen zu beobachten sind (57, 67, 77). Die Arbeitsgruppe um RANDRUP und MUNKVAD (59) versuchte durch Beobachtung der Ratten in vorher festgelegten Zeitabständen, z. B. alle 15 min für drei Minuten, auch die unterschiedliche Form, Frequenz und Intensität der Stereotypen zu erfassen, um so Aussagen über die Stärke des Effektes machen zu können.

Um die Amphetaminwirkung in ihrem Ablauf und ihre eventuelle Modifizierung durch andere Pharmaka quantifizieren zu können, sind die angeführten Methoden nicht ohne weiteres anzuwenden. Nach eigenen Beobachtungen ist die Lokomotion nach 5 mg/kg Amphetamin i.p. z.B. in der Mittelphase derart eingeschränkt, daß die Tiere, während sie die beschriebenen stereotypen Bewegungen ausüben, praktisch keinerlei Ortswechsel durchführen; dieses Phänomen wird im folgenden als Fixierung bezeichnet.

Da mit den erwähnten Methoden jedoch nur die Summe der Impulse pro 30 min oder Stunde (z.B. 21, 32, 71) registriert wird, ist es möglich, daß bei einer Amphet-

amindosis, bei der nur eine verstärkte Lokomotion nachzuweisen ist, mehr Impulse gezählt werden, als bei einer etwas höheren Dosis, bei der es zur Fixierung kommt, da diese mit einer Abnahme der Impulsrate verbunden ist (vgl. auch 23, 70). Somit läßt bei Kombination mit Amphetamin eine Abnahme der Impulsrate keine Aussage zu, ob die untersuchte Substanz eine Amphetamin-verstärkende oder -abschwächende Wirkung besitzt.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde unter Verwendung einer Photozellaktivitätsbox eine einfache Routinemethode entwickelt, die über einen gewissen Dosisbereich eine eindeutige Zuordnung von Amphetamindosis und Wirkung zuläßt. Die runde Box (Durchmesser 31,5 cm, Höhe 22,5 cm) war mit einer zentralen Lichtquelle und sechs radiär im Winkel von 60° angeordneten Photozellen ausgerüstet. Die Unterbrechungen der Lichtstrahlen wurden für je eine Box automatisch gezählt und die Summe der Impulse, die als Maß der lokomotorischen Aktivität gewertet wurde, alle 5 min über einen Fernschreiber ausgedruckt und der Verlauf der Wirkung als Impulszahl pro Zeiteinheit in einem Koordinatensystem aufgezeichnet. 12 dieser Boxen waren in einer Art Schrank zusammengefaßt, so daß die Motilitätsmessungen unter gleichen Umweltbedingungen und relativ geräuschgeschützt an 12 Ratten gleichzeitig durchgeführt werden konnten. In jede Box wurde eine Ratte gesetzt, und die Registrierung begann 15 min nach Amphetamingabe. Alle Motilitätsversuche wurden in einem gesonderten, temperaturkonstanten Raum durchgeführt und begannen stets zwischen 9.30 und 10.30 h.

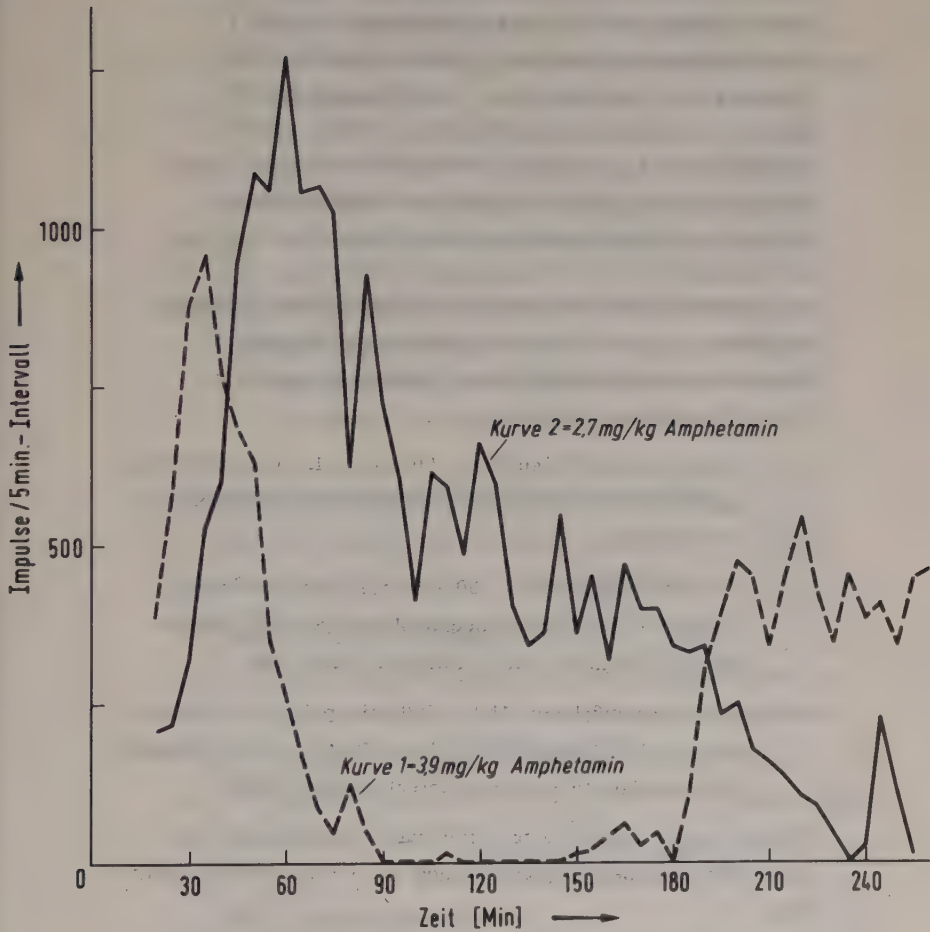


Abb. 1 Motorische Aktivität der Ratte nach Amphetamin

Abb. 1 zeigt zwei typische Aktivitätsabläufe jeweils einer Ratte nach unterschiedlichen Amphetaminbehandlungen. Nach einem hohen Aktivitätsstadium in den ersten 60 min nach Injektion von 3,9 mg/kg Amphetamin (Kurve 1) zeigt die Registrierung über 55 min keinerlei Unterbrechung der Lichtschranken - das Tier ist am Ort fixiert - während in der Schlußphase wieder höhere Aktivitäten vorhanden sind. Die Kurve 2 hingegen zeigt den typisch eingipfligen Verlauf der lokomotorischen Aktivität nach geringeren Amphetamindosen (2.7 mg/kg).

Um aus dem Kurvenverlauf das Vorliegen einer Fixierung abzuleiten, mußten folgende Kriterien erfüllt sein:

Die Aktivitätskurve mußte einen deutlich zweigipfligen Verlauf aufweisen, wobei

- a) in der ersten Phase (15 - 60 min p.i.) ein Aktivitätsgipfel mit mehr als 200 Impulsen/5 min vorhanden sein mußte,
- b) die Mittelphase (60 - 150 min p.i.) von den neun möglichen mindestens sechs Messungen mit weniger als 30 Impulsen/5 min enthalten mußte und
- c) in der Schlußphase (150 - 300 min p.i.) ein Wiederanstieg der Aktivität mit einem Gipfel von mindestens 100 Impulsen/5 min registriert werden mußte.

Tiere, die in keinem 5 min-Intervall eine Aktivität von über 200 Impulsen zeigten, gingen in die Auswertung nicht ein.

2.4.1 Auswertung der Daten: Das gewonnene Zahlenmaterial wurde nach zwei verschiedenen Gesichtspunkten verarbeitet.

- a) Jede Ratte wurde nach den obigen Kriterien als "fixiert" bzw. "nicht fixiert" eingeordnet. Pro Dosis wurde dann der Prozentsatz der fixierten Tiere bestimmt und mit der Probitanalyse eine Schätzung der ED_{50} für den spez. Effekt "Fixierung" durchgeführt.
- b) Der Aktivitätsverlauf wurde in 15 min-Intervalle unterteilt. Für jede Ratte wurde die Summe der Impulse pro 15 min-Intervall bestimmt. Da die registrierten Impulssummen pro Zeiteinheit von Tier zu Tier erheblich differierten, wurden die Impulssummen logarithmiert und der Mittelwert und die Streuung der Logarithmen pro Zeiteinheit für jeweils eine Dosisgruppe berechnet.

2.4.2. Behandlungsplan für die Motilitätsversuche

Für die Bestimmung der motorischen Aktivität wurden pro Dosisgruppe je 12 Ratten verwendet.

Amphetaminkontrollgruppe

- a) Akutversuch: 30 min nach PGG-Injektion Gabe von 2.0/ 2.7/ 3.1/ 3.5/ 4.2/ 5.0 mg/kg Amphetamin
- b) subchron. Versuch: 30 min nach der 10. PGG-Injektion Gabe von 3.5/ 5.0/ 5.5/ 6.5 mg/kg Amphetamin.

THC-Versuchsgruppe

- a) Akutversuch: 30 min nach Injektion von 10 mg/kg Δ^8 -THC Gabe von 1.5/ 2.0/ 2.3/ 2.5/ 2.7/ 3.1 mg/kg Amphetamin

- b) subchron. Versuch : 30 min nach der 10. Injektion
von 10 mg/kg Δ^8 -THC Gabe von 3.5/ 4.2/ 5.0/
5.5 mg/kg Amphetamin

3.) Gewebeaufbereitung für die chemischen Bestimmungsmethoden

3.1. Aufbereitung der Gewebe für die Hexobarbitalbestimmung

Die Ratten wurden 30, 60, 90 und 120 min nach der Hexobarbitalgabe dekapitiert und das Blut in Heparin enthaltenden Porzellanschalen aufgefangen. Anschließend wurde das Gehirn entnommen, gewogen und in 4 ml eines Phosphatpuffer-NaCl-Gemisches (3 ml Phosphatpuffer, pH 7.7 + 1 ml gesättigte NaCl-Lösung) mit einem Ultraturrax (Fa. Janke u. Kunkel KG/Staufen im Breisgau) in Stahlbechern homogenisiert.

3.2. Aufbereitung der Gewebe für die Amphetambestimmung

30, 60, 120 und 180 min nach der Amphetamingabe wurden die Ratten in der Kälte (+ 4° C) dekapitiert; das Gehirn und 1,5 g Leber wurden entnommen. Die Gewebe wurden mit 3 ml 20 % Trichloressigsäure + 6 ml 0,1 n HCl durch einen Ultraturrax in Stahlbechern homogenisiert und das Homogenat bei 10.000 U/min in einer Phywe-Kältezentrifuge bei + 4° C zentrifugiert. 5 ml des Überstandes gingen in den weiteren Bestimmungsgang ein.

4.) Chemische Bestimmungsmethoden

4.1. Hexobarbital

Die Bestimmung der Hexobarbitalkonzentration erfolgte nach der von BRODIE et al. (10) angegebenen und von REMMER (62, 63) modifizierten Methode, bei der das Hexobarbital aus dem Blut bzw. dem Hirnhomogenat bei pH 7.7 mit Petroläther extrahiert und anschließend durch

Alkalisieren aus der organischen Phase wieder in eine wässrige zurückgeführt wird. Der Gehalt an Hexobarbital wird dann spektrophotometrisch aus der Differenz der Extinktionen zwischen 244 und 255 nm bestimmt.

Im einzelnen werden 3 ml Blut bzw. Hirnhomogenat in 50 ml Schliffzentrifugengläser gegeben und 18 ml Petroläther aus einer automatischen Bürette hinzupipettiert; das Gemisch wird 60 min in einer Schüttelmaschine bei langsamer Geschwindigkeit (30 U/min) geschüttelt und anschließend in einer Labortischzentrifuge (Firma Ecco, Typ E II, 10) bei 3.000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. 12 ml bzw. 14 ml des Überstandes (Blut 12 ml, Hirn 14 ml) werden in 50 ml Schliffzentrifugengläser, die 4 ml Bicarbonatpuffer pH 11 enthalten, übertragen. Das Gemisch wird 5 min bei mittlerer Geschwindigkeit (60 U/min) erneut geschüttelt und dann 5 min bei 3.000 U/min zentrifugiert. Von der Pufferphase werden 3 ml abgehoben und deren Extinktion im Spektralphotometer (Zeiss PMQ II) bei den Wellenlängen 230, 240, 255, 270 nm gegen Bicarbonatpuffer pH 11 in einer Küvette von 1 cm Schichtdicke gemessen.

4. 2. Amphetamin

Die Bestimmung erfolgte nach einem von AXELROD (4) angegebenen und von ZIEM et al. (77) modifizierten Verfahren. Dabei wird die Substanz aus dem Überstand eines Leber- bzw. Hirnhomogenats im alkalischen Milieu mit Benzol extrahiert und bildet in der organischen Phase mit Methylorange einen stabilen Komplex. Die Intensität der dabei entstehenden Farbe wird im Spektralphotometer bei 540 nm quantitativ gemessen.

Im einzelnen werden 5 ml des sauren Überstandes in 50 ml Schliffzentrifugengläser, die 1,08 ml 2 n NaOH enthalten, übertragen. Da eine konstante Extraktion des Amphetamins aus dem Gewebe in die Benzolphase nur im alkalischen Milieu gewährleistet ist, muß das Gemisch alkalisch sein - mindestens pH 10 (Kontrolle durch Lackmuspapier, Firma Merck). Dann werden 20 ml Benzol aus einer automatischen Bürette hinzupipettiert, das Gemisch 10 min bei einer langsamen Geschwindigkeit (40 U/min) geschüttelt und 5 min lang in einer Labortischzentrifuge bei 3.000 U/min zentrifugiert. Nun werden 15 ml der Benzolphase in 50 ml Schliffzentrifugengläser, die 5 ml Boratpuffer pH 10 enthalten, übertragen und das Gemisch 5 min geschüttelt und zentrifugiert. 8 ml der Benzolphase werden in 12 ml Schliffzentrifugengläser zu 0,4 ml Isoamylalkohol pipettiert, dazu werden 0,6 ml des Methylorangereagenzes gegeben und das Gemisch wiederum 5 min bei 40 U/min geschüttelt und 5 min mit 3.000 U/min zentrifugiert. 6 ml der Benzolphase werden mit 1 ml einer alkoholischen H_2SO_4 versetzt, kurz umgeschüttelt und die Extinktion der rötlichen Farbe spektrophotometrisch bei 540 nm in einer Küvette von 2 cm Schichtdicke gegen aqua dest. gemessen.

Zur quantitativen Bestimmung des Hexobarbitals bzw. Amphetamins in den Extrakten diente als Bezugssystem eine Eichkurve, die aus bekannten, den Homogenaten bzw. dem Blut zugesetzten Hexobarbital- bzw. Amphetaminmengen unter den gleichen Extraktionsbedingungen erhalten wurde. Abb. 2 stellt die Hexobarbitaleichkurve für das Hirngewebe dar; Abb. 3 zeigt die Amphetamineichkurve in der Leber. Die in den Extrakten gefundenen Hexobarbital- und Amphetaminmengen wurden auf γ/g Feuchtgewebe bzw. γ/ml Blut umgerechnet.

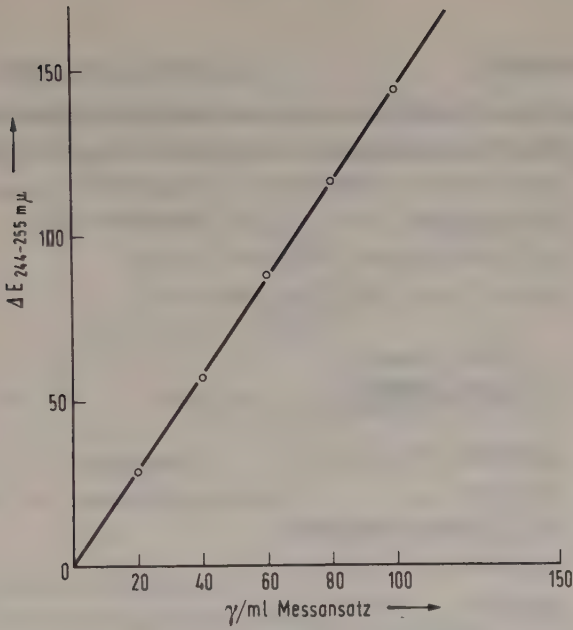


Abb. 2 Hexobarbitaleichkurve (Hirn)

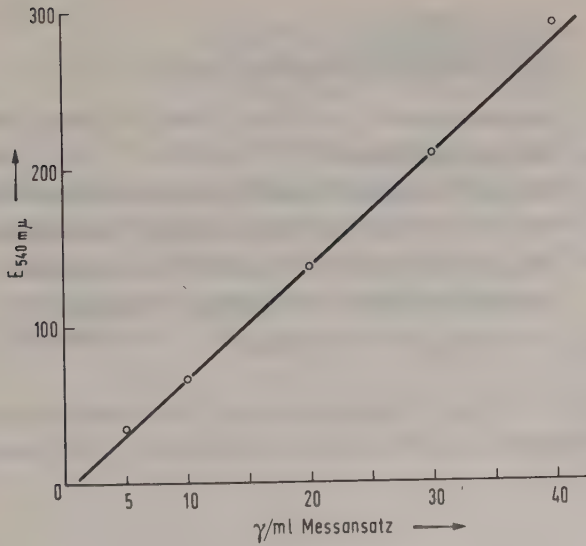


Abb. 3 Amphetamineichkurve (Leber)

4.3. Reagentien

- a) Dest. Petroläther Merck pro analysi, Siedepunkt $40-60^{\circ}\text{C}$
- b) Bicarbonatpuffer pH 11, 8.402 g NaHCO_3 ad 1.000 ml H_2O mit 10 n NaOH auf pH 11 eingestellt
- c) Phosphatpuffer, pH 7.7, nach SÖRENSEN m/15
 - α) 9.078 g KH_2PO_4 ad 1.000 ml H_2O
 - β) 11.8 g Na_2HPO_4 ad 1.000 ml H_2O

88 ml Lösung α)
912 ml Lösung β)

1.000 ml Phosphatpuffer pH 7.7

- d) gesättigte NaCl-Lösung
- e) 0,1 n HCl
- f) 20 % Trichloressigsäure
- g) 2 n NaOH
- h) Benzol p. a. Merck
- i) Boratpuffer pH 10, 0,2 m
 - α) 124 g Borsäure + 100 ml 1 n NaOH
 - β) 0,1 n NaOH

59 ml Lösung α)
41 ml Lösung β)

100 ml Boratpuffer pH 10, 0,2 m

- j) Isopentylalkohol p. a. Firma Fluka AG/Buchs, Schweiz
- k) Methylorangereagenz
500 mg in 100 ml heißem H_2O gelöstes Methylorange wird mit je 200 ml Chloroform p. a. dreimal gewaschen und kurz vor Gebrauch mit gesättigter Borsäurelösung im Verhältnis 1 : 2 gemischt.
- l) 2 % H_2SO_4 in 98 % Äthanol

5.) Statistische Auswertung

5.1. Die Darstellung der Meßergebnisse erfolgte durch den Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s der Einzelwerte

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

$$s = \sqrt{\frac{\text{SAQ}}{N-1}}$$

$$\text{mit} \quad \text{SAQ} = \sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}$$

x_i = Einzelwerte

N = Anzahl der Glieder

5.2. Signifikanzberechnung

Da die Voraussetzung für den t-Test nach STUDENT gegeben war, wurde für die Meßreihen A und B t in zweiseitiger Fragestellung nach folgender Formel berechnet:

$$t = |\bar{x}_A - \bar{x}_B| \cdot \sqrt{\frac{N_A \cdot N_B \cdot (N_A + N_B - 2)}{(N_A + N_B) \cdot (\text{SAQ}_A + \text{SAQ}_B)}}$$

Der zu den berechneten t-Werten gehörende p-Wert wurde aus der in den WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN (DOKUMENTA GEIGY) befindlichen t-Tafel entnommen. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen zwei Meßreihen angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit $p < 0.0027$ war.

5.3. Die Berechnung der Regressionsgeraden aus den Wertepaaren (x_i/y_i) wurde nach folgender Formel durchgeführt:

$$\text{Steigung} \quad b_x = \frac{S_{yx}}{SAQ_x}$$

$$\text{mit} \quad S_{yx} = \sum x_i \cdot y_i - \frac{\sum x_i \cdot \sum y_i}{N}$$

$$\text{Achsenabschnitt} \quad a_x = \bar{y} - b_x \cdot \bar{x}$$

$$\text{Korrelations-} \quad r_{xy} = \frac{S_{yx}}{\sqrt{SAQ_x \cdot SAQ_y}}$$

5.4. Zur Prüfung, ob die Steigungen zweier Regressionsgeraden $y_1 = f(x_1)$ und $y_2 = f(x_2)$ signifikant verschieden sind, wurde der t-Test herangezogen; t wurde nach folgender Formel berechnet:

$$t = \frac{(b_1 - b_2)}{\sqrt{\frac{S_1 + S_2}{N_1 + N_2 - 4} \cdot \left[\frac{1}{SAQ_{x_1}} + \frac{1}{SAQ_{x_2}} \right]}}$$

$$\text{mit} \quad S_1 = SAQ_{y_1} - \frac{S_{yx_1}^2}{SAQ_{x_1}}$$

$$\text{und} \quad S_2 = SAQ_{y_2} - \frac{S_{yx_2}^2}{SAQ_{x_2}}$$

5.5. Die Berechnung der Probitgeraden wurde nach FINNEY (25) auf einer IBM 30 60 durchgeführt. Die Signifikanzberechnung erfolgte auf dem 5 % Niveau.

ERGEBNISSE und DISKUSSION

6.) Einfluß akuter und subchronischer Behandlung mit Δ^8 -THC auf die Körpertemperatur von Ratten

Nach Gabe von Cannabisextrakten fanden MIRAS (52) und GARATTINI (30) bei Ratten und GILL et al. (33) bei Mäusen eine Temperatursenkung. Der gleiche Effekt ist bei Mäusen auch mit Δ^9 -THC nachgewiesen. HOLTZMAN et al. (38) berichten, daß nach 10 mg/kg Δ^9 -THC i.p. innerhalb von 30 min die Hypothermie voll ausgeprägt und die Ausgangstemperatur erst nach 2 - 3 Stunden wieder erreicht war.

In den vorliegenden Versuchen mit 10 mg/kg Δ^8 -THC an Ratten war der Temperaturabfall auf $35,5^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$) 90 min p.i. am ausgeprägtesten (Abb. 4; Tabelle 4).

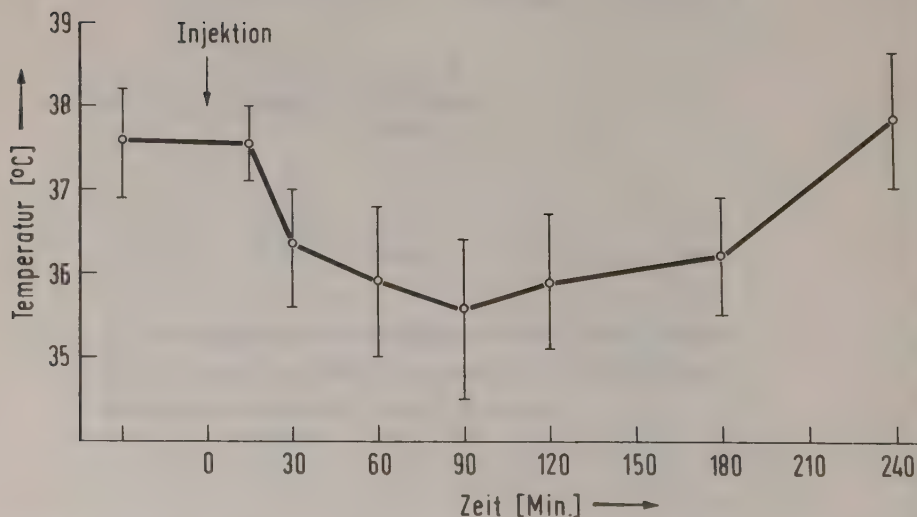


Abb.4 Temperaturverlauf nach einmaliger Gabe von 10mg/kg Δ^8 THC i.p.

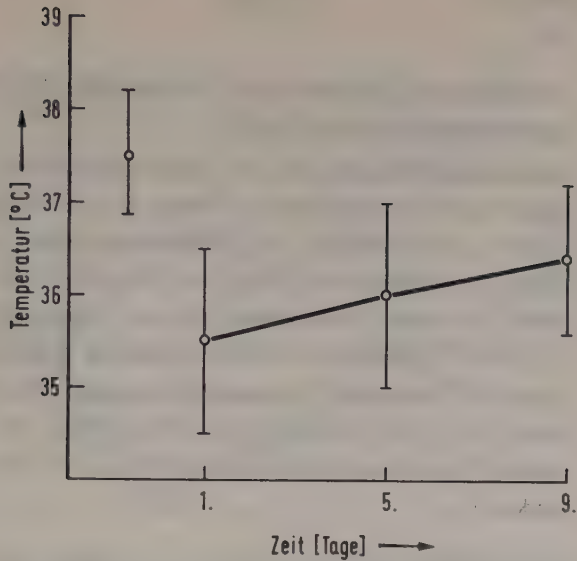


Abb. 5 Temperatur vor und 90' nach THC-Gabe am 1. 5. und 9. Tag der THC-Behandlung.

Nach 3 Stunden waren die Tiere noch deutlich hypotherm ($36,2^{\circ}\text{C}$) und erlangten erst nach 4 Stunden wieder die Ausgangstemperatur ($37,8^{\circ}\text{C}$).

Wurden Ratten täglich mit $10\text{ mg/kg } \Delta^8\text{-THC}$ behandelt, so reduzierte sich der anfängliche Temperaturabfall deutlich (Abb. 5; Tab. 5 und 6); nach der 5. Injektion sank die Temperatur 90 min p.i. auf $36,0^{\circ}\text{C}$, nach der 9. Injektion auf nur noch $36,4^{\circ}\text{C}$.

Die Temperaturen 90 min nach akuter Gabe ($35,5^{\circ}\text{C}$) und 90 min nach der 9. Injektion von THC ($36,4^{\circ}\text{C}$) sind signifikant voneinander verschieden ($p < 0,001$). Die Temperaturänderung der Kontrolltiere, die nur PGG erhielten, bewegte sich im Streubereich der Ausgangstemperatur.

7.) Einfluß von Δ^8 -THC auf das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme der Ratten

Systematische Studien über die Nahrungsaufnahme von Tieren unter Cannabis wurden bisher nicht durchgeführt, so daß in der Literatur nur Einzelbeobachtungen zu finden sind. McMILLAN et al. (49) berichten von einer Taube, die nach akuter Behandlung mit 36 mg/kg Δ^9 -THC i.m. erst 72 Stunden p.i. wieder Nahrung aufnahm. SCHECKEL et al. (70) beobachteten hingegen bei Rhesusaffen, die 4 mg/kg Δ^9 -THC erhalten hatten, trotz einer starken Verhaltensänderung keine Störung der Nahrungsaufnahme.

In den jetzigen Versuchen betrug die Gewichtszunahme von Ratten, die täglich PGG erhielten, im Mittel 1,6 g und ihre Nahrungsaufnahme 15,7 g pro Tag, während gleichaltrige Ratten unter Normalbedingungen täglich um 2,0 - 2,5 g an Gewicht zunehmen (45, 24) und ca. 20 g pro Tag fressen (77).

Einmalige Injektion von 10 mg/kg Δ^8 -THC führte zu einem Gewichtsabfall von 3,8 g pro Ratte (Abb. 6, Tab. 7); nach der zweiten Injektion war der Gewichtsverlust mit 7,2 g pro Ratte gegenüber dem Ausgangsgewicht insgesamt noch ausgeprägter. In den folgenden Tagen kam es dann wieder zu einer kontinuierlichen Gewichtszunahme und am 7. bis 8. Tag erreichten die THC-Tiere ihr Ausgangsgewicht. Die Gewichtszunahme betrug in diesem Zeitabschnitt pro Tag 1,6 g pro Ratte, d.h. die THC-Tiere nahmen nach dem initialen Gewichtssturz täglich um den gleichen Betrag wie die Kontrolltiere zu.

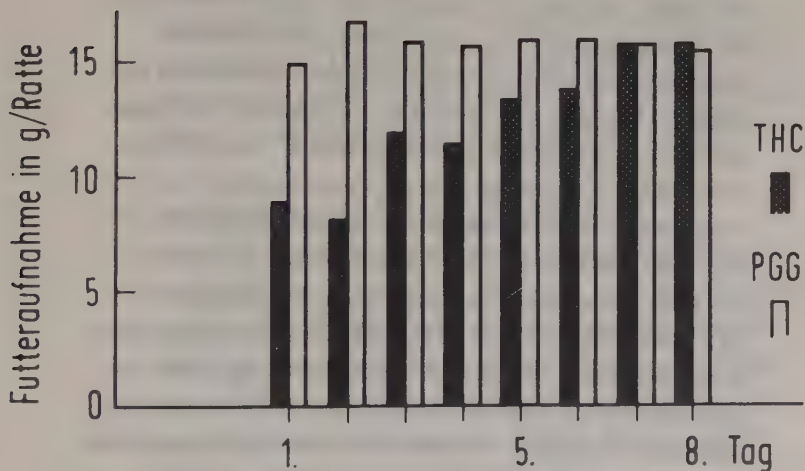
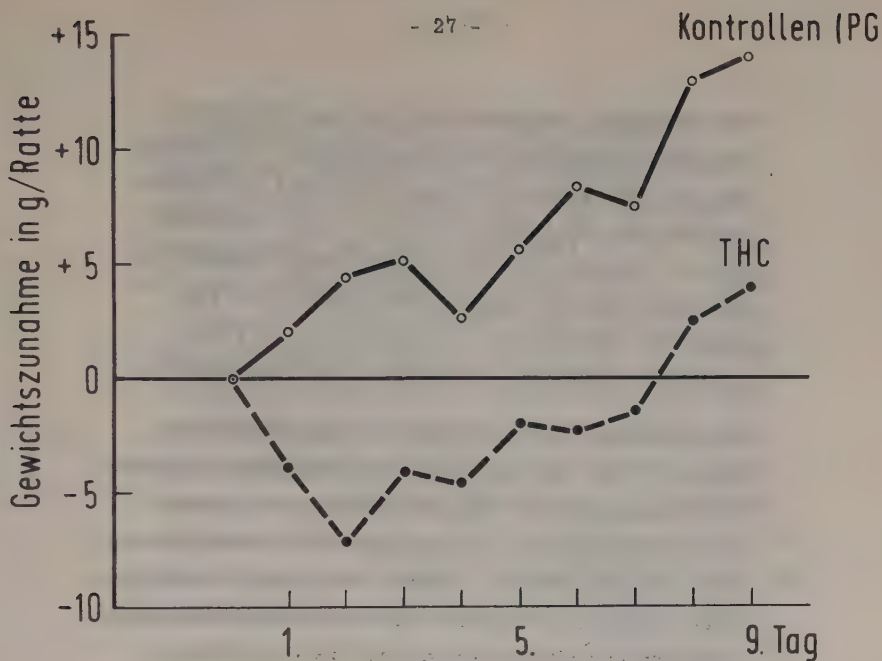


Abb.6 Einfluß von THC auf das Gewicht und die Nahrungsaufnahme der Ratte

Der anfängliche Gewichtsverlust ist zum Teil durch eine stark verminderte Nahrungsaufnahme zu erklären, denn die THC-Tiere fraßen am ersten und am zweiten Tag nur etwa die Hälfte an Futter wie die Kontrollen (Abb. 6; Tab. 8). In den folgenden Tagen nahmen die THC-Ratten langsam wieder mehr Nahrung zu sich, erreichten aber erst am 7. Tag mit 15,7 g Futter pro Ratte und Tag die Futtermenge der Kontrolltiere.

Eine Diarrhoe, wie sie MIRAS (52) nach Cannabis-extrakten fand und die er für den anfänglichen Stillstand der Gewichtszunahme verantwortlich machte, konnte in den jetzigen Versuchen, speziell in den ersten beiden Tagen, nicht beobachtet werden. Nach MIRAS' Versuchen hatten die mit dem Extrakt behandelten Ratten erst nach 4 Monaten das gleiche Gewicht wie die Kontrollen. Doch ist aus den Versuchen nichts über die Nahrungsaufnahme der Tiere in den ersten Tagen zu ersehen. Auch ist zu berücksichtigen, daß bei seinen Versuchen die Ratten über die Nahrungsaufnahme gleichzeitig auch die Cannabisdosis selbst regulierten. Eine Diarrhoe, die erst gegen Ende der subchronischen Behandlung bei einigen THC- und Kontrolltieren zu beobachten war und als Lösungsmittelleffekt angesehen wurde, kann für den anfänglichen Gewichtssturz nicht verantwortlich sein. Auch lassen Untersuchungen von DEWEY et al. (19), die einen hemmenden Effekt des Δ^8 - und Δ^9 -THC auf die gastrointestinale Propulsion einer Probemahlzeit an Mäusen ergeben haben, eine Diarrhoe als THC-Effekt unwahrscheinlich erscheinen. Möglicherweise wurde die von MIRAS (52) beschriebene Diarrhoe durch muscarin-wirksame Substanzen verursacht, die in Cannabisextrakten nachweisbar sind (33).

Zur Erklärung der jetzt unter THC gefundenen verminderten Futteraufnahme von Ratten muß neben möglichen anderen Faktoren eine Beeinträchtigung der Normalmotorik, die eine Erschwernis für die Nahrungsaufnahme darstellen könnte, diskutiert werden. Tauben, die akut mit 36 mg/kg Δ^9 -THC i.m. behandelt wurden, konnten 48 Stunden lang nicht stehen (49), und CARLINI (13) wies bei Ratten noch 24 Stunden nach Gabe eines Cannabisextraktes eine deutliche Störung der Motorik anhand eines Klettertests nach. Die motorische Beeinträchtigung könnte mithin noch während der Freßphase der Ratten 12 Stunden nach der Injektion bestanden haben. Wieweit ein direkter Einfluß des THC auf bestimmte, die Nahrungsaufnahme steuernde hypothalamische Zentren anzunehmen ist (8, 9), muß in weiteren Versuchen geklärt werden.

Beobachtungen machten in den jetzigen Versuchen zusätzlich noch eine verminderte Wasseraufnahme der THC-Tiere wahrscheinlich, so daß der anfängliche Gewichtsverlust, der durch eine reduzierte Nahrungsaufnahme allein nicht befriedigend erklärt wird, eventuell auf eine Abnahme der Wasser- und Futteraufnahme zurückgeführt werden kann.

8.) Schlafversuche und Hexobarbitalbestimmung

Nachdem bereits von mehreren Arbeitsgruppen sowohl für Cannabisextrakte (47, 6, 32, 33), THC-Derivate (17, 31) als auch für Δ^9 -THC (42, 68) eine schlafverlängernde Wirkung beschrieben wurde, sollte untersucht werden, ob auch Δ^8 -THC zu einer Verlängerung der Hexobarbital-Schlafzeit führt, bzw. welchen Einfluß subchronische THC-Behandlung auf die Schlafzeit hat.

Akute Gabe von 5 mg/kg Δ^8 -THC führte zu einer Verlängerung der Schlafzeit: während die Kontrolltiere 119 min schliefen, blieben die THC-Tiere 205 min in Narkose ($p < 0.0027$) (Abb. 7; Tab. 9).

Auch nach subchronischer Behandlung mit 5 mg/kg Δ^8 -THC war eine Schlafverlängerung auf 156 min (Kontrolle = 111 min, $p < 0.005$) festzustellen. Der Effekt war gegenüber den Akutversuchen jedoch deutlich abgeschwächt; die Schlafzeiten nach einmaliger und subchronischer THC-Behandlung sind signifikant voneinander verschieden ($p < 0.0027$).

Nach einem behandlungsfreien Intervall von 9 Tagen war die Schlafzeit subchronisch mit THC bzw. PGG behandelte Tiere gleich; sie betrug für die THC-Gruppe 102 min und für die PGG-Gruppe 108 min.

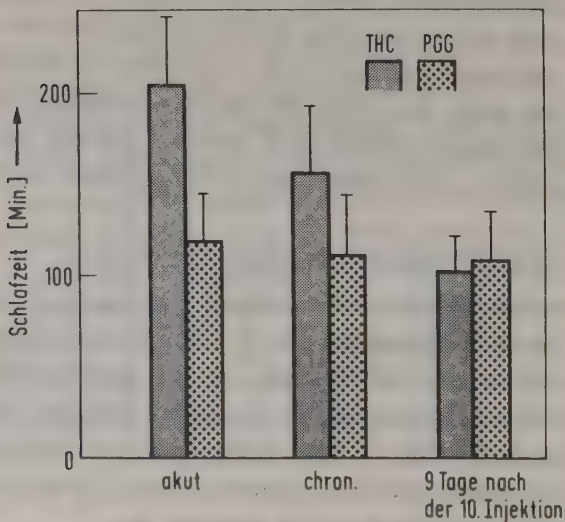


Abb. 7 Narkosedauer THC-behandelter Ratten nach 100 mg/kg Hexobarbital

Vergleicht man die Schlafzeiten der Kontrollen unter den beschriebenen Versuchsbedingungen mit denen nach alleiniger Gabe von 100 mg/kg Hexobarbital (43), so ist eine gewisse Eigenwirkung des Lösungsmittels PGG auf die Narkosedauer nicht auszuschließen.

Ungeklärt ist in diesem Zusammenhang, wie der schlafverlängernde Effekt zustande kommt. KUBENA et al. (42) folgerten aus ihren Untersuchungen mit Barbital und Δ^9 -THC, daß die schlafverlängernde Wirkung wohl eher Ausdruck eines "zentralen Synergismus" als einer Hemmung arzneimitteloxydierender Enzyme in der Leber sei. GILL et al. (33) fanden zwar eine Verlängerung der Narkose nach Pentobarbital, nicht hingegen nach Äther, der wie Barbital nicht verstoffwechselt wird. Die Autoren wollten aufgrund dieses Befundes eine mikrosomale Abbauhemmung der Barbiturate als Ursache der Schlafverlängerung nicht ausschließen. DEWEY et al. (19) konnten nur in vitro eine geringe Hemmung der Enzym-Systeme, u. a. eine dosisabhängige Hemmung des Äthylmorphinabbaues durch Δ^9 -THC zeigen. Entsprechende Untersuchungen nach akuter und chronischer Gabe in vivo verliefen negativ.

Daher sollte geprüft werden, ob die nach akuter und subchronischer Vorbehandlung mit THC beobachtete Schlafverlängerung über einen verlangsamten Abbau des Hexobarbitals erklärt werden kann. Abb. 8 und 9 (Tab. 10) zeigen in halblogarithmischer Darstellung die Regressionsgerade der im Hirngewebe bzw. im Blut gefundenen Hexobarbitalkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit. Für die Ermittlung der Halbwertszeit der Hexobarbital-elimination aus dem Hirngewebe bzw. Blut wurde die Berechnung der zugehörigen Regressionsgeraden herangezogen (Tab. 1).

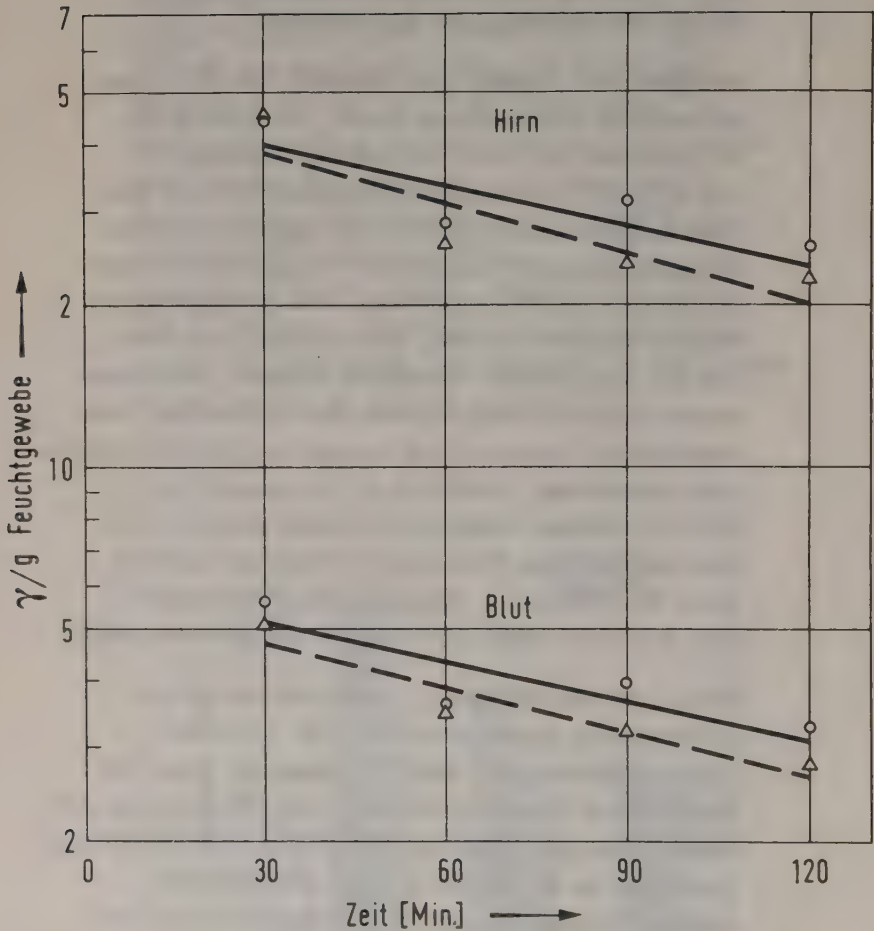


Abb. 8 Regressionsgeraden des Hexobarbitalabbaus in Hirngewebe und Blut nach einmaliger THC-Behandlung, (halblog. Darstellung)
○—○ THC △—△ Kontrollen (PGG)

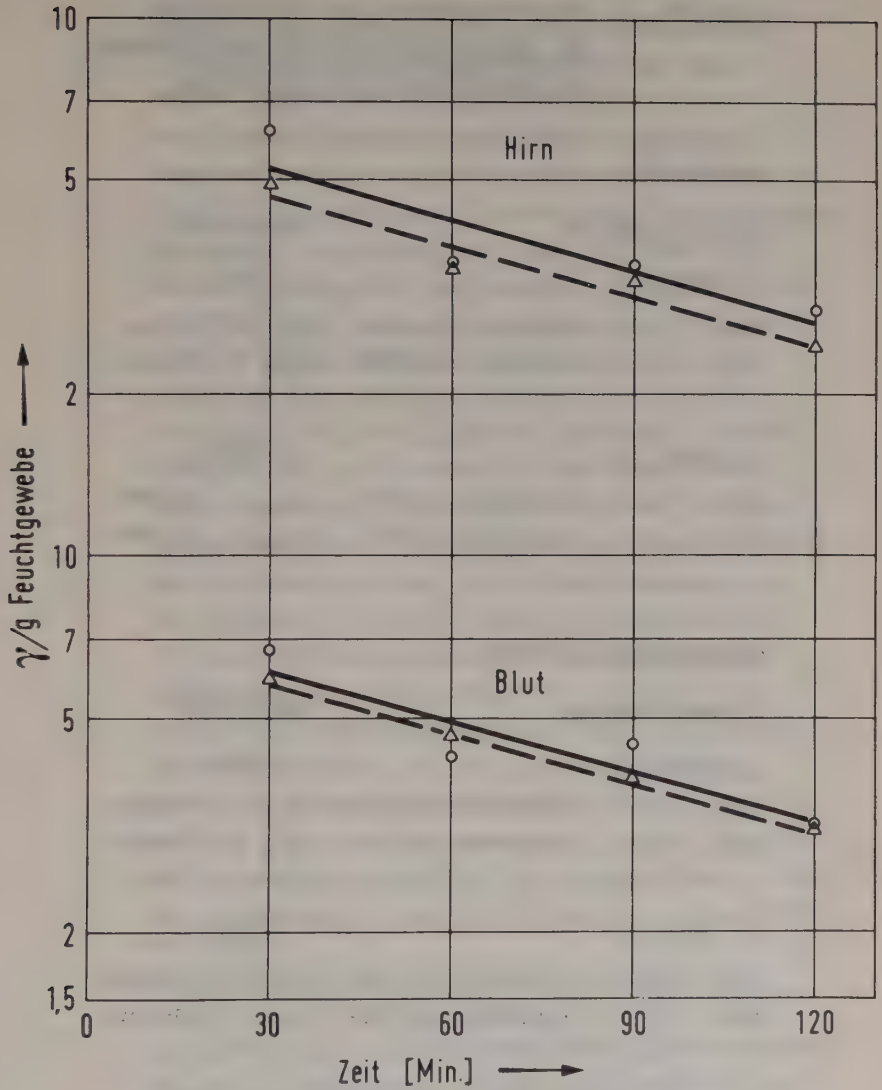


Abb. 9 Regressionsgeraden des Hexobarbitalabbaus in Hirngewebe und Blut nach subchron. THC-Behandlung, (halblog. Darstellung)
○—○ THC △—△ Kontrollen (PGG)

Tabelle 1: Regressionsgeraden und Halbwertszeiten
der Hexobarbitalelimination nach einmaliger
und subchronischer THC-Behandlung

Akutversuch

Regressionsgerade		Halbwertszeit	
<u>- Hirn -</u>		<u>- Hirn -</u>	
THC	: y = -0,002619 x + 1,6967	t _{1/2}	= 122 min
PGG	: y = -0,003127 x + 1,6739	t _{1/2}	= 96 min
<u>- Blut -</u>		<u>- Blut -</u>	
THC	: y = -0,002439 x + 1,7801	t _{1/2}	= 124 min
PGG	: y = -0,002755 x + 1,7515	t _{1/2}	= 109 min

Subchronischer Versuch

Regressionsgerade		Halbwertszeit	
<u>- Hirn -</u>		<u>- Hirn -</u>	
THC	: y = -0,003178 x + 1,8118	t _{1/2}	= 95 min
PGG	: y = -0,003078 x + 1,7586	t _{1/2}	= 98 min
<u>- Blut -</u>		<u>- Blut -</u>	
THC	: y = -0,003138 x + 1,8798	t _{1/2}	= 96 min
PGG	: y = -0,003152 x + 1,8589	t _{1/2}	= 96 min

Nach akuter THC-Gabe ist die Halbwertszeit des Hexobarbitals im Blut (= 124 min) und im Hirn (= 122 min) gegenüber den Kontrollen (= 109 min bzw. 96 min) verlängert,

während nach subchronischer Gabe die Halbwertszeiten der THC- und der Kontrollgruppe gleich sind. Die Prüfung aufgrund der Nullhypothese mit dem t-Test ergab jedoch, daß die Steigungen der Geraden und damit die Eliminationsgeschwindigkeiten des Hexobarbitals zwischen den Gruppen auch im Akutversuch nicht signifikant voneinander unterschieden sind (Tab. 11). Somit kann die Schlafverlängerung nicht mit einer durch THC hervorgerufenen Hemmung des Hexobarbitalabbaus erklärt werden. Auch die absolute Höhe der im Hirngewebe bzw. Blut gefundenen Hexobarbitalkonzentration ist in den vier Versuchsgruppen nicht signifikant voneinander verschieden. KLINGER (41) und COPER et al. (16) fanden bei weiblichen Ratten nach einer einmaligen Gabe von 100 mg/kg Hexobarbital-Na eine Aufwachkonzentration von $33,5 \pm 3,54$ bzw. 33 γ /ml Blut. Dies steht in Übereinstimmung mit den vorliegenden Befunden. Beide Kontrollgruppen waren 120 min nach Narkosebeginn bei einer Hexobarbitalkonzentration im Blut von 28,1 bzw. 31,0 γ /ml (Akut- bzw. subchron. Versuch) schon wach (Tab. 10). Für die mit THC behandelten und noch schlafenden Gruppen wurde zum gleichen Zeitpunkt im Mittel eine Konzentration von 32,6 bzw. 31,5 γ /ml (Akut- bzw. subchron. Versuch) im Blut gemessen (Tab. 10). THC verändert danach weder den Verteilungsraum noch die Elimination von Hexobarbital.

In der Narkose sinkt bei Ratten die Körpertemperatur schon bei einer Umgebungstemperatur von 22°C ab (43). Eine darüber hinausgehende Senkung der Körpertemperatur, wie sie z.B. durch eine niedrigere Umgebungstemperatur erzielt werden kann, führt bei Mäusen (74) und, wenn auch in einem geringeren Maße, bei Ratten (45) zu einer

Verlängerung der Narkosedauer. Diese ist nach WINNE (76) dadurch zu erklären, daß ein verlangsamter Stoffwechsel und eine geringere Diffusion zu einer verlängerten Elimination der Barbiturate aus dem Hirngewebe führt.

Da THC selbst einen temperatursenkenden Effekt besitzt, stellt sich die Frage, ob die schlafverlängernde Wirkung des THC nicht durch Addition des Hexobarbital- und THC-bedingten Temperaturabfalls zu erklären ist, zumal die geringere Schlafverlängerung nach subchronischer THC-Gabe mit einem geringeren Abfall der Körpertemperatur verbunden ist.

Nach den Befunden von GILL et al. (33) muß diese Frage verneint werden, da auch bei einer Umgebungstemperatur von 30° C, d.h. innerhalb der für Mäuse thermisch neutralen Zone, bei der es unter Cannabis-einwirkung zu keinem bedeutenden Temperaturabfall mehr kommt, eine Schlafverlängerung von 34 min auf 85 min erfolgte. Auch nach den jetzt durchgeführten Hexobarbitalkonzentrationsbestimmungen ist die Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit aufgrund einer Verlangsamung der Hexobarbitalelimination, die allein durch eine THC-bedingte Senkung der Körpertemperatur hervorgerufen würde, auszuschließen.

9.) Untersuchung über die Amphetamin-bedingte Motilität und ihre Veränderung durch THC

2,0 mg/kg Amphetamin bewirkte bei den Kontrolltieren eine starke Zunahme der lokomotorischen Aktivität, führte jedoch bei keinem Tier zu der im Kapitel "Methodik" (Abschnitt 2.4.) beschriebenen Fixierung,

während 5,0 mg/kg Amphetamin bei 10 von 12 Tieren den typisch zweigipfligen Kurvenverlauf mit einem Minimum der lokomotorischen Aktivität in der Mittelphase ergaben. In Tab. 2a ist die Dosiswirkungsbeziehung hinsichtlich der Fixierung zu sehen.

Tabelle 2a: Anzahl der fixierten Tiere in Abhängigkeit von der Amphetamindosis

Akutversuch Amphetaminkontrollgruppe

Amphetamindosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere		nicht beurteilbar
	fixiert	nicht fixiert	
2,0	0	11	1
2,7	1	8	3
3,1	7	5	0
3,5	4	7	1
3,9	9	3	0
4,2	8	2	2
5,0	10	2	0

Im Wahrscheinlichkeitsnetz (Ordinate nach dem GAUSS'schen Integral, Abszisse logarithmisch geteilt) läßt sich die Beziehung zwischen der prozentualen Häufigkeit des beobachteten Effektes und der Dosis näherungsweise als Gerade darstellen. Abb. 10 zeigt die Einzelwerte mit der aus der Probitanalyse errechneten Geraden. Für den Parameter "Fixierung" wurde als ED_{50} 3,44 mg/kg Amphetamin mit einem Vertrauensbereich von 3,08 bis 3,79 bestimmt.

Nach einmaliger Vorbehandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC war in den einzelnen Dosisgruppen die Anzahl der Tiere,

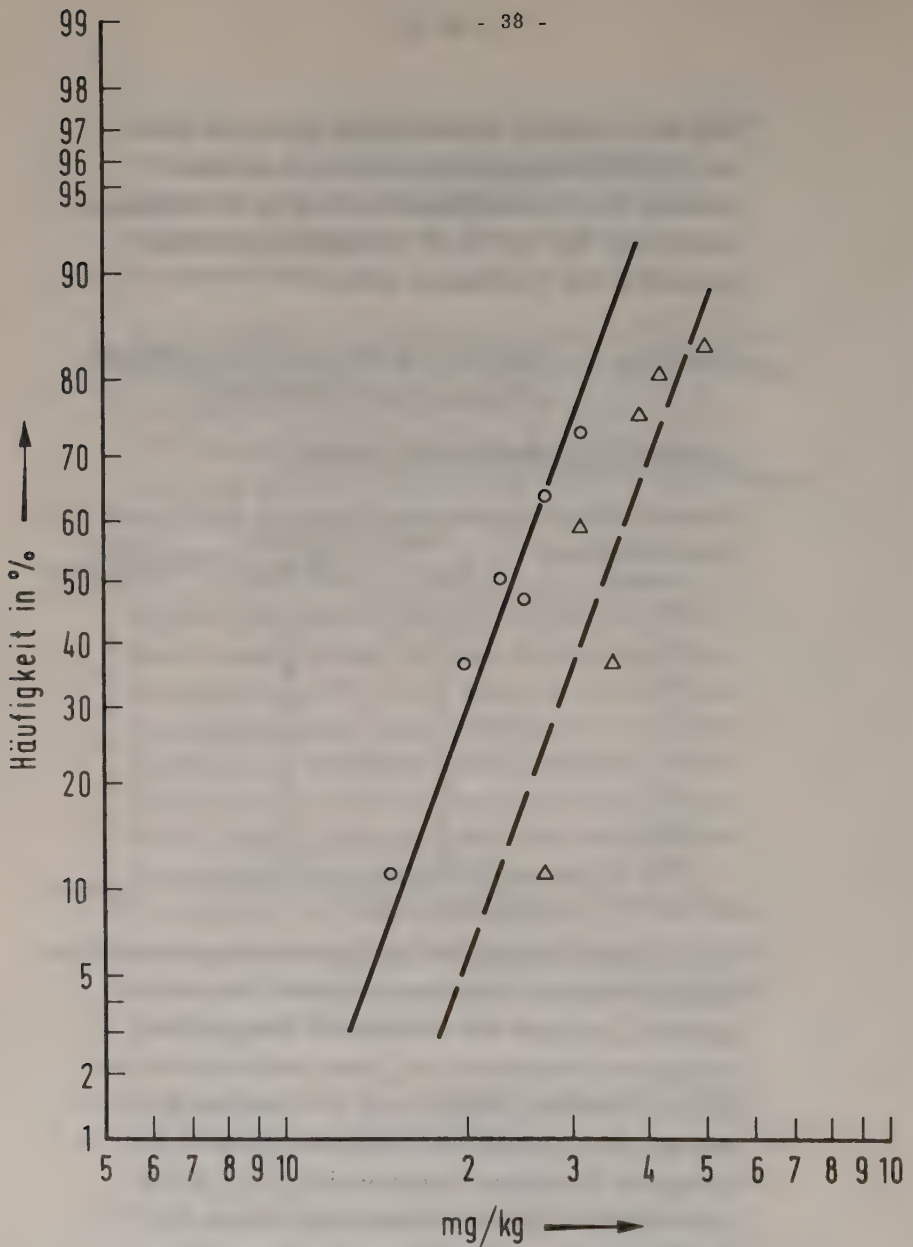


Abb. 10 Dosiswirkungsbeziehung des Amphetamins für den Effekt der Fixierung nach einmaliger THC- Gabe (Probitgeraden nach Parallelanpassung)
 ○ — — — ○ THC △ — — — △ Kontrollen (PGG)

die fixiert waren, gegenüber der der Kontrollgruppe deutlich erhöht: so wurden in der Dosisgruppe 2,0 mg/kg Amphetamin bei vorheriger Gabe von Δ^8 -THC vier Tiere, bei Gabe von PGG kein Tier, in der Dosisgruppe 2,7 mg/kg Amphetamin sieben Tiere nach THC-Behandlung, nach PGG-Behandlung nur ein Tier fixiert (Tab. 2b).

Tabelle 2b: Anzahl der fixierten Tiere in Abhängigkeit von der Amphetamindosis

Akutversuch Δ^8 -THC-Gruppe

Amphetamindosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere		nicht beurteilbar
	fixiert	nicht fixiert	
1,5	1	8	3
2,0	4	7	1
2,3 ⁺	8	8	0
2,5 ⁺	7	8	1
2,7	7	4	1
3,1	8	3	1

⁺ = in diesen Dosisgruppen wurden 16 Tiere verwandt

Die nach Probitanalyse für die THC-Gruppe aufgestellte Dosis-Wirkungsbeziehung ergibt eine ED_{50} von 2.40 mg/kg Amphetamin mit einem Vertrauensbereich von 2.05 bis 2.88. Die ED_{50} für den Effekt der Fixierung ist in der THC-Gruppe von der der Kontrollgruppe signifikant verschieden. Die Probitgeraden haben mit $b = 5.47$ für die PGG- und $b = 7.98$ für die THC-Gruppe eine unterschiedliche Steigung, jedoch ist eine Parallelanpassung möglich.

Abb. 10 zeigt die Parallelverschiebung der für das Amphetamin gefundenen Dosis-Wirkungsgeraden zu kleineren Dosen hin, was als Ausdruck eines Amphetamin-verstärkenden Effektes des Δ^8 -THC auf den gemessenen Parameter interpretiert werden muß.

Abb. 11 und 12 zeigen die bereits durch die Probitanalyse nachgewiesene Dosis-Wirkungsbeziehung in einer anderen Darstellung. Hier sind die Mittelwerte der logarithmischen Impulssumme pro 15 min-Intervall (Tab. 12) für jeweils eine Dosisgruppe gegen die Zeit aufgetragen (vgl. Abschnitt 2.4.1). Die immer größere Anzahl der fixierten Tiere spiegelt sich in der Verbreiterung des Aktivitätsales wider. Nach dieser Darstellung ist der Zeitpunkt der stärksten Beeinflussung der Lokomotorik im Sinne der Fixierung 120 - 135 min nach der Amphetamingabe.

Die Zeit-Wirkungsbeziehungen sind in den Dosisgruppen, die einen gleichen Prozentsatz fixierter Tiere aufweisen, z.B. Dosisgruppe 2.0 mg/kg Amphetamin/THC mit 3,5 mg/kg Amphetamin/PGG oder 3,1 mg/kg Amphetamin/THC mit 3,9 mg/kg Amphetamin/PGG sehr ähnlich. Nur der Gipfel der Impulssumme/15 min in der ersten durch eine starke lokomotorische Aktivität gekennzeichneten Phase ist in der THC-Gruppe geringer, jedoch ist der Unterschied statistisch nicht gesichert ($p < 0,1$ bzw. $p < 0,02$ für die oben genannten Dosisgruppen).

10.) Bestimmung der Amphetaminkonzentration in Hirn- und Lebergewebe

Nach diesen Versuchsergebnissen war ebenfalls zu prüfen, ob die THC-bedingte Verstärkung der Amphetaminwirkung durch eine Änderung der Amphetaminelimination zu erklären ist.

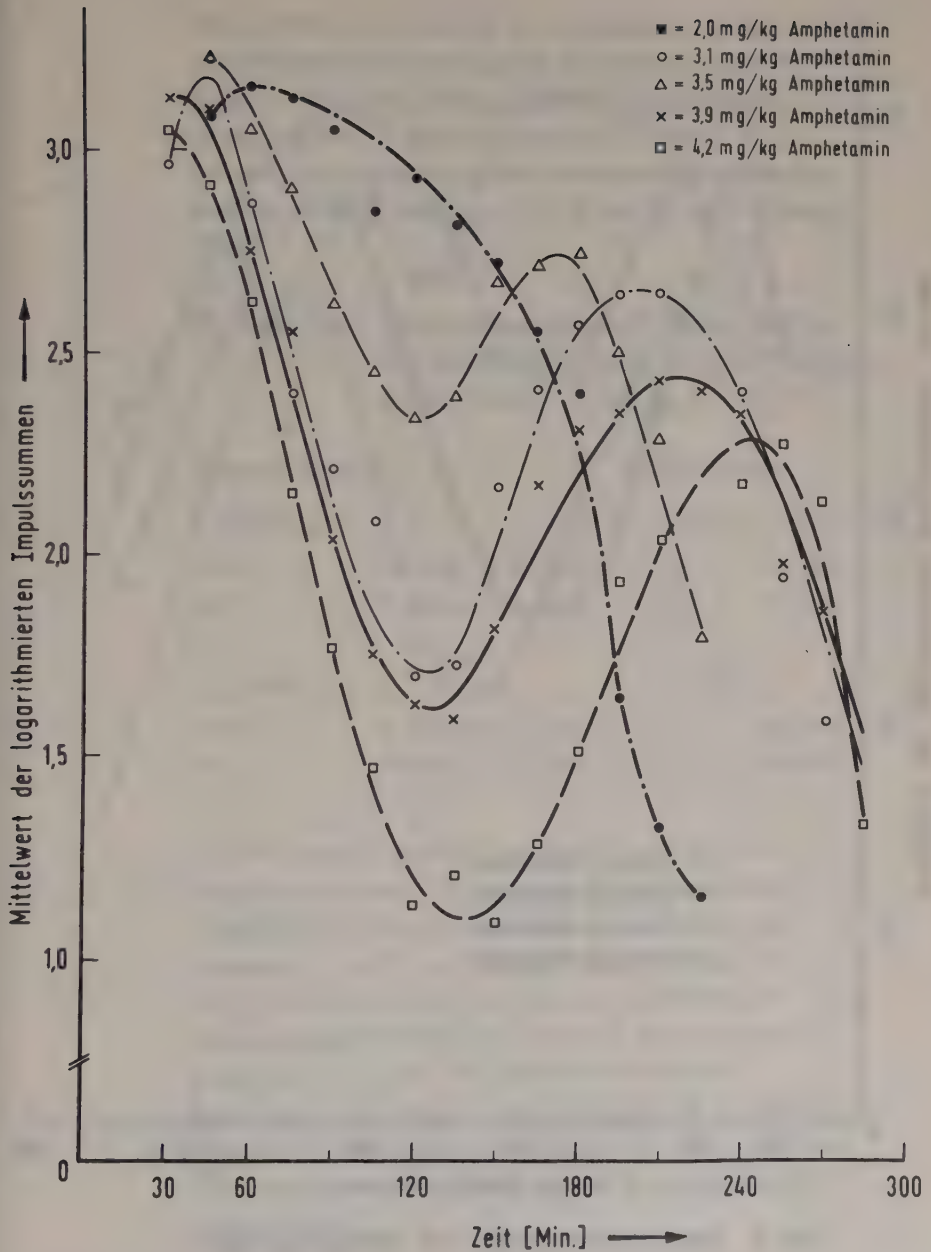


Abb. 11 Amphetaminmotilität - Kontrollgruppe

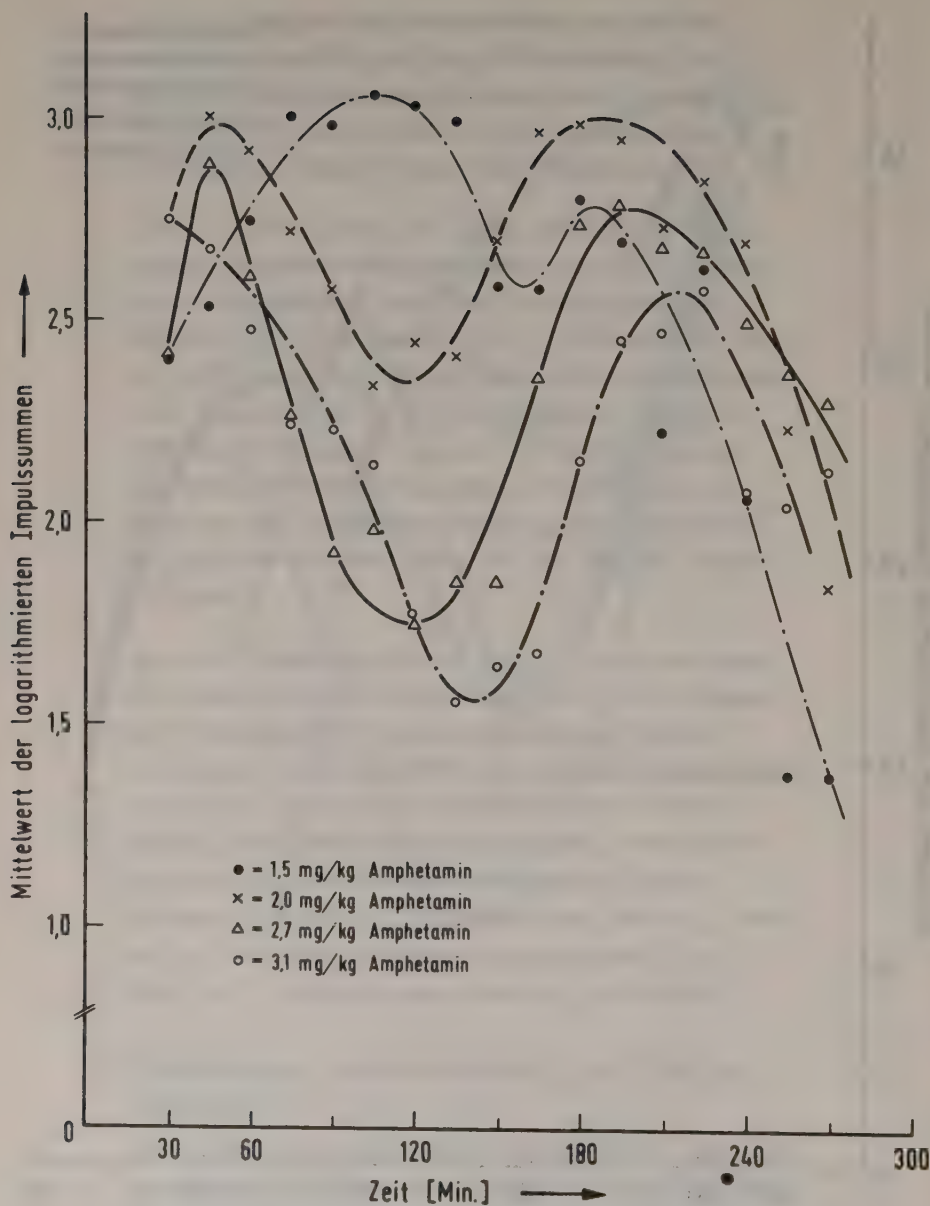


Abb. 12 Amphetaminmotilität - THC - Versuchsgruppe

Abb. 13 (Tab. 14) zeigt für den Akutversuch in halblogarithmischer Darstellung die Regressionsgerade der in Hirn- und Lebergewebe gefundenen Amphetaminkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit.

Die aus den Einzelwertepaaren berechneten Regressionsgeraden und Halbwertszeiten sind in Tabelle 3a zusammengefaßt.

Tabelle 3a: Regressionsgeraden und Halbwertszeiten der Amphetaminelimination nach einmaliger Behandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC

Regressionsgerade		Halbwertszeit	
<u>- Hirn -</u>		<u>- Hirn -</u>	
THC	: $y = -0,00245 x + 1,3822$	$t_{1/2}$	= 123 min
PGG	: $y = -0,00300 x + 1,4083$	$t_{1/2}$	= 100 min
<u>- Leber -</u>		<u>- Leber -</u>	
THC	: $y = -0,00244 x + 1,4039$	$t_{1/2}$	= 123 min
PGG	: $y = -0,00255 x + 1,3550$	$t_{1/2}$	= 118 min

120 min nach 10 mg/kg Amphetamin findet sich im Hirngewebe der mit THC vorbehandelten Tiere eine Amphetaminkonzentration von 11,4 γ /g Feuchtgewebe (Kontrollen = 11,3 γ /g Feuchtgewebe). Zwischen der THC- und PGG-Gruppe bestehen also bezüglich der Amphetaminkonzentration im Hirn und der Eliminationsgeschwindigkeit (Tab. 15) keinerlei Unterschiede. Daher kann auch die für das Amphetamin im Akutversuch gefundene verstärkende Wirkung des THC nicht mit einer THC-bedingten Änderung der Kinetik des Amphetamins erklärt werden.

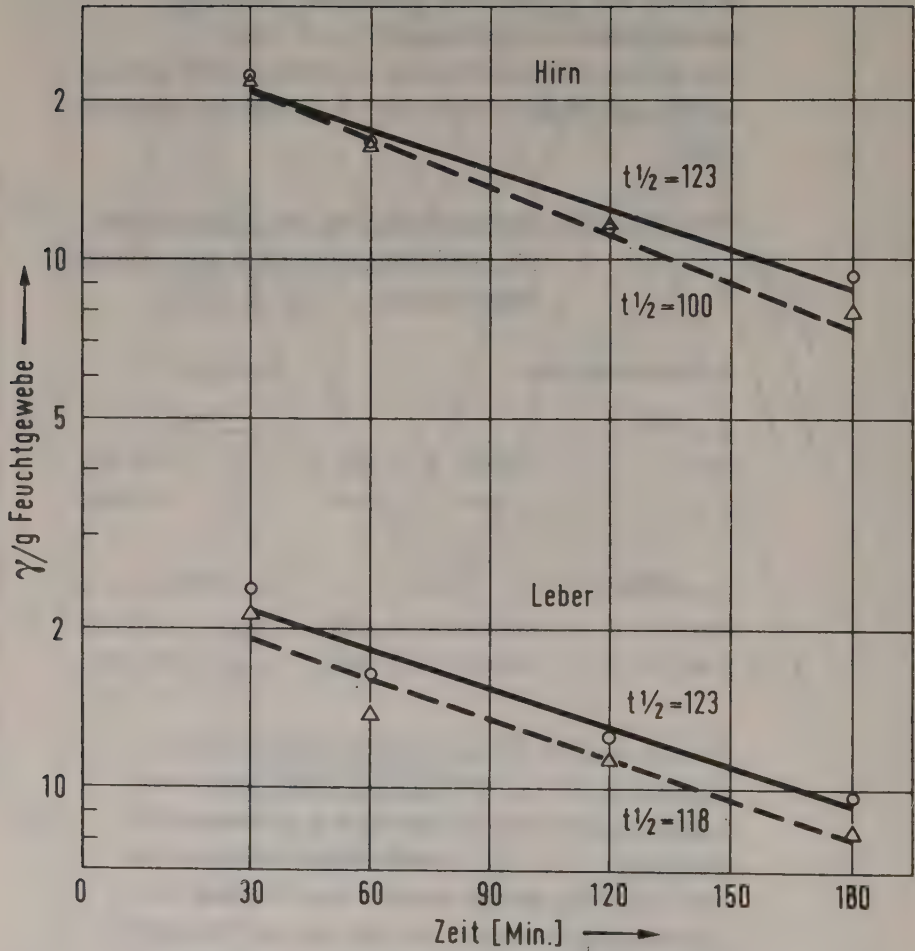


Abb.13 Regressionsgeraden der Amphetaminelimination in Hirn- und Lebergewebe THC-behandelter Ratten (halblog. Darstellung)

○ — ○ THC △ — △ Kontrollen (PGG)

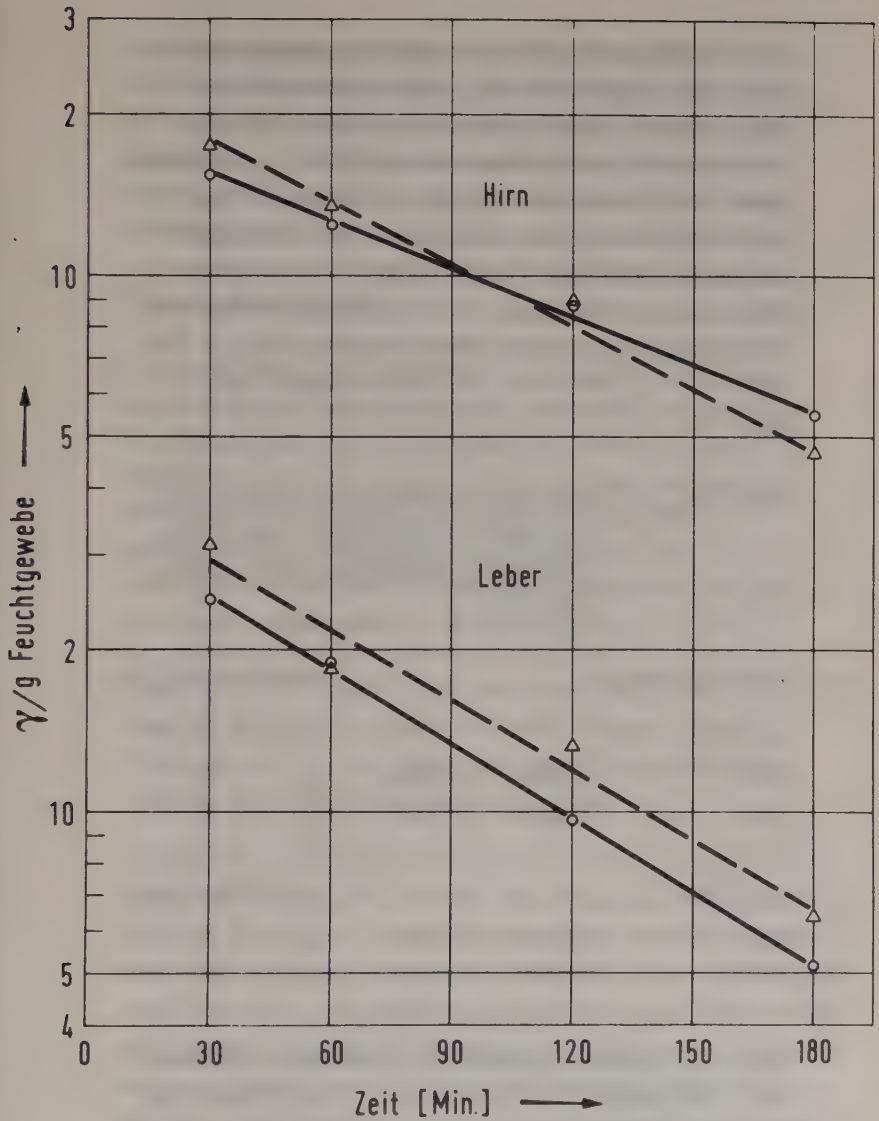


Abb. 14 Regressionsgeraden der Amphetaminelimination in Hirn- und Lebergewebe der Ratte nach subchron. THC-Behandlung (halblog. Darstellung) ○—○ THC △—△ Kontrollen (PGG)

Nach subchronischer THC-Behandlung wurde für den Effekt "Fixierung" eine ED_{50} (nach Spearman-Kärber (16)) von 4,6 mg/kg Amphetamin ermittelt. Für die entsprechende Kontrollgruppe beträgt die ED_{50} 5,0 mg/kg. Diese Werte liegen deutlich über denen, die bei den Akutversuchen gefunden worden sind. Die Unterschiede lassen sich vielleicht dadurch erklären, daß die Eliminationsgeschwindigkeit des Amphetamins unter den Bedingungen des subchronischen Versuches (Tab. 2, 15) größer ist als unter denen des Akutversuches (Abb. 14, Tab. 14).

Tabelle 3b: Regressionsgeraden und Halbwertzeiten der Amphetaminelimination nach sub-chronischer Behandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC

Regressionsgerade		Halbwertzeit in min	
<u>- Hirn -</u>		<u>- Hirn -</u>	
THC	$y = -0,00304 x + 1,2855$	$t_{1/2}$	= 100
PGG	$y = -0,00379 x + 1,3624$	$t_{1/2}$	= 71
<u>- Leber -</u>		<u>- Leber -</u>	
THC	$y = -0,00463 x + 1,5373$	$t_{1/2}$	= 65
PGG	$y = -0,00436 x + 1,5977$	$t_{1/2}$	= 69

Die in der Tabelle aufgeführten Halbwertzeiten stimmen recht gut mit den von ZIEM et al. (77) und ROSSO (64) angegebenen Werten überein. Daher ist anzunehmen, daß eine 12tägige Gabe von 0,2 ml PGG/100 g Ratte die Amphetaminelimination nicht beeinflußt, während schon eine einmalige Gabe von 1 ml PGG/100 g Ratte den

Amphetaminabbau verzögert. Nach orientierenden Versuchen wird die Abbaustörung durch eine subchronische Behandlung mit 1 ml PGG/100 g Ratte noch wesentlich verstärkt. Unabhängig von diesem Lösungsmittelleffekt können die Ergebnisse des subchronischen Versuches mit THC dahingehend interpretiert werden, daß auch hinsichtlich der Amphetaminwirkung eine gewisse Toleranzentwicklung für THC nachweisbar ist.

Die motorische Aktivitätsverstärkung und das Auftreten von stereotypen Bewegungen nach Amphetamin werden bei der Ratte durch 50 mg/kg α -Methyl-p-tyrosin (α -mpT) aufgehoben (56, 61, 75), ohne daß α -mpT die im Hirn gefundene Amphetaminkonzentration verändert (21, 71) oder in diesen Dosen selbst depressorisch auf die Lokomotion der Tiere wirkt. Durch anschließende Gabe von Dopa wird der Amphetamineffekt wieder hergestellt (56, 69).

α -mpT ist ein Hemmstoff für den ersten Schritt in der Synthese (54) der als Überträgerstoffe wirkenden in den Neuronen des ZNS in Granula gespeicherten Katecholamine Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA) (28, 29).

Disulfiram und Diethyldithiocarbamat, die den Syntheseschritt vom Dopamin zum NA hemmen (48), führen zu einer Reduzierung der Lokomotion, lassen hingegen die Amphetamin-bedingten Stereotypien unbeeinflusst (40, 53, 60). Der gleiche Effekt tritt nach Anwendung des spezifischen Hemmstoffes der Dopamin- β -Hydroxylase FLA 63 (bis-(4-methyl-1-homopiperazinylthiocarbonyl)-disulfid) auf, der bei gleichzeitiger Verminderung der NA-Konzentration im Hirn die Amphetamin-bedingten Lokomotionssteigerungen reduziert (72). Gleichzeitige Gabe von 500 mg/kg D. L. -threo-3,4-dihydroxyphenylserin, das durch Decarboxylierung direkt in NA überführt wird, stellt die

Amphetamin-Hypermotilität wieder her und führt zu einem Anstieg des NA-Gehaltes, während die DA-Konzentration in beiden Versuchen unbeeinflusst bleibt (72).

Die Kombination von Apomorphin, das fast ausschließlich Stereotypien hervorruft, und Clonidine (Catapressan^(R)), das mit NA-Rezeptoren direkt, nicht aber mit DA-Rezeptoren reagiert, löst eine erheblich gesteigerte Motorik ähnlich wie nach 10 mg/kg Amphetamin aus (3), während gleichzeitige Gabe von Amphetamin und dem NA-Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin zu starken Stereotypien ohne erhöhte Lokomotion oder Explorationsmotorik führt (2).

Sowohl bei noradrenergen als auch bei dopaminergen Neuronen des Extrapiramidalen Systems konnten FUXE et al. (28, 29) nach Amphetamin mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie einen Anstieg der extraneuronalen Fluoreszenz als Ausdruck einer NA- bzw. DA-Freisetzung feststellen. Offenbar reagieren die noradrenergen Neurone auf Amphetamin empfindlicher, denn bereits nach Amphetamindosen von 0,5 - 0,75 mg/kg war eine Ausschüttung des NA zu erkennen, während eine DA-Freisetzung Dosen von über 1 mg/kg erforderte (22).

Die zwei durch Amphetamin induzierten motorischen Phänomene - die Steigerung der lokomotorischen und explorationsmotorischen Aktivität sowie das Auftreten von stereotypen Bewegungen - müssen nach FUXE und RANDRUP mit der Impulsübertragung auf NA-/DA-Rezeptoren in Zusammenhang stehen (3, 28, 29, 53). Eine gleichzeitige, aber in der Intensität nicht gleiche Stimulierung von NA-Rezeptoren gegenüber DA-Rezeptoren führt zu einer verstärkten Lokomotion und Explorationsmotorik, eine überwiegende Stimulierung dopaminerger Rezeptoren dagegen zum Auftreten von stereotypen Bewegungen (3).

Die jetzigen Befunde, daß die "Fixierung" bei Gabe von Δ^8 -THC und Amphetamin bereits mit geringeren Amphetamindosen zu erreichen ist, könnten dahingehend interpretiert werden, daß Δ^8 -THC direkt oder indirekt eine erhöhte Erregbarkeit der Catecholamin-Rezeptoren bewirkt. Die tendenzielle Erniedrigung der lokomotorischen Aktivität der THC-Tiere im ersten Aktivitätsgipfel spricht für einen stärkeren Effekt auf das dopaminerge System.

Die bisherigen tierexperimentellen Befunde sprechen für eine qualitativ gleiche Wirkung von Δ^8 - und Δ^9 -THC hinsichtlich Catalepsie, Ataxie, motorische Verhaltensänderungen, cholinomimetische Furtrethonium-Kontraktilität eines Jejunum-Muskelpräparates sowie gastrointestinaler Peristaltik (19, 35), wobei jedoch, um gleich-starke Effekte auszulösen, unterschiedliche Dosen von Δ^8 - und Δ^9 -THC benötigt werden. Auch die jetzt nach Δ^8 -THC beobachtete Schlafverlängerung, Temperatursenkung und Amphetaminverstärkung sprechen für eine qualitativ gleiche Wirkung von Δ^8 - und Δ^9 -THC. Als einziger berichten SCHECKEL et al. (66) über qualitative Unterschiede zwischen Δ^8 - und Δ^9 -THC: Erdhörnchen, die gelernt hatten, einen Hebel niederzudrücken, um einen elektrischen Schock zu vermeiden, zeigten nach 2 - 8 mg/kg eines d,l- Δ^9 -THC-Racemates eine Abnahme der Antwortrate, während sie auf gleichhohe Dosen eines d,l- Δ^8 -THC-Racemates häufiger reagierten. Der nach höheren THC-Dosen beobachteten Stimulierung, die Tiere antworteten doppelt so häufig wie die Kontrolltiere, folgte nur nach Δ^9 -THC eine starke, bis zu 72 Stunden anhaltende Depression.

Vielleicht können die von SCHECKEL beschriebenen Unterschiede dadurch erklärt werden, daß zur Suspendierung von Δ^8 -THC eine im Vergleich zum Δ^9 -THC größere Menge von Glycerin oder Sesamöl verwandt wurde, wodurch die Kinetik der Tetrahydrocannabinole erheblich beeinflußt werden kann.

Die vorgelegten Befunde zeigen, daß bei subchronischer Gabe die geprüften THC-Effekte abgeschwächt werden. Das Problem der Toleranzentwicklung ist experimentell noch keineswegs befriedigend erforscht. Da gerade zentralwirksame Pharmaka nicht nur eine Wirkung haben, muß die Aussage über eine Gewöhnung immer den Effekt als Bezugssystem einschließen.

In den bisherigen Versuchen an Tieren, die über einen längeren Zeitraum Cannabisextrakt bzw. THC erhielten, wurde vor allem die Fähigkeit der Tiere untersucht, die motorischen Störungen in Form der Catalepsie und Ataxie zu bewältigen und trotz der behinderten Motorik eine bestimmte geforderte Leistung zu erfüllen. Bezogen auf diesen recht komplexen Parameter des operant behavior konnte eine Toleranzentwicklung nachgewiesen werden: Tauben, die zur Futteraufnahme auf optische Signale hin, einen Hebel zu drücken gelernt hatten (multiple FR FI schedule of food presentation), konnten unter der Einwirkung von täglich 1,8 mg/kg Δ^9 -THC nach einer anfänglichen Leistungsabnahme bereits am fünften Tag den Test wieder wie zum Beginn der Behandlung ausführen. Darüber hinaus konnte die Dosis allmählich ohne neuerliche Beeinträchtigung auf das zwanzigfache gesteigert werden (49). In einem analogen Versuchsaufbau - Ratten waren trainiert, sich durch

Drücken eines Hebels Trinkwasser zu verschaffen - konnte CARLINI (13) ebenfalls eine Toleranzentwicklung nachweisen. Während die Tiere nach einmaliger Gabe eines Cannabisextraktes den Hebel nicht betätigten, waren sie nach der 11. Injektion zur Wasserentnahme wieder genauso fähig wie die Kontrollen. Auch in einem Klettertest zeigten Ratten nach einer anfänglichen Leistungsminderung nach der 9. Injektion einen Gewöhnungseffekt, die meisten Tiere erledigten die Aufgabe genauso schnell wie die Kontrollen.

In den jetzt durchgeführten Versuchen wurden mit der Temperaturregulierung, der Hexobarbitalschlafzeit und der Amphetaminmotilität Parameter gewählt, die durch Lerneffekte, wie in den Untersuchungen des operant behavior, nicht beeinflusst werden konnten. Nach einer 9- bzw. 10tägigen Behandlungsdauer mit Δ^8 -THC war die temperatursenkende, schlafverlängernde und Amphetamin-verstärkende Wirkung verglichen mit dem Akutversuch deutlich abgeschwächt, d.h. die Tiere entwickelten auch in diesem Test eine gewisse Toleranz. Versuche mit einer mehrwöchigen Behandlungsdauer müssen zeigen, ob die Temperatursenkung, Schlafverlängerung und Amphetaminverstärkung nach THC schließlich völlig aufgehoben werden.

Die bisherigen Untersuchungsergebnisse über die Kinetik und den Metabolismus der Tetrahydrocannabinole tragen nur wenig zur Klärung der tierexperimentellen Befunde einer völligen oder teilweisen Toleranzentwicklung bei. Übereinstimmend wird berichtet (1, 36, 44), daß nach einer einmaligen Gabe THC über einen längeren Zeitraum in veränderter oder unveränderter Form im Körper verbleibt;

HO et al. (36) fanden 7 Tage nach Gabe von H^3 - Δ^9 -THC noch eine erhebliche Radioaktivität in Lunge, Leber, Colon und Hirn von Ratten, und LEMBERGER et al. (44) wiesen noch 8 Tage nach einer einmaligen i. v.-Injektion von C^{14} - Δ^9 -THC radioaktive Metaboliten im Urin und Faeces beim Menschen nach. Dabei ist von besonderem Interesse, daß verglichen mit Lunge, Leber, Niere, Milz und Darm das Gehirn 20 min p.i. und 24 Stunden p.i. eine relativ geringe Konzentration an Radioaktivität aufweist (1, 36). Andererseits nimmt aber die Konzentration im Hirn im Verlauf von 7 Tagen nur um 25 % ab (36), d.h. THC wird aus dem ZNS vergleichsweise sehr langsam eliminiert. Deshalb muß bei chronischer Zufuhr mit einer Kumulation des THC oder seiner Metaboliten im Körper, u.a. auch im Gehirn, gerechnet werden.

Für die Frage der Toleranzentwicklung sind auch noch andere Beobachtungen von Bedeutung. Als erster bisher in der Struktur aufgeklärter Metabolit wurde von mehreren Arbeitsgruppen die 11-OH-Verbindung des Δ^9 - bzw. Δ^8 -THC nachgewiesen, die über die gleiche Wirksamkeit verfügen soll (11, 27, 55). Da im allgemeinen beim Menschen erst nach mehrmaligem Cannabisgenuß die gewünschte Wirkung erzielt wird, wurde angenommen, THC würde erst im Organismus "gegiftet" und erst ein Metabolit sei die eigentlich wirksame Substanz (35, 50). Folgende Befunde sprechen allerdings gegen diese Annahme:

- 1.) LEMBERGER et al. (44) konnten bei drei Normalpersonen, die noch nie Cannabis geraucht hatten, bereits nach 10 min den 11-OH-Metaboliten im Plasma nachweisen.

2.) DEWEY et al. (19) berichten von einem bezgl. seiner Verhaltensmotorik gegenüber THC toleranten Hund. Nach gleichzeitiger Gabe von SKF 525 A, einem Mikrosomenhemmstoff, und THC am 6. Tag der THC-Behandlung traten bei ihm die ursprünglichen schweren Verhaltensänderungen wie nach der 1. Injektion wieder auf.

3.) SOFIA und BARRY (68) fanden an der Maus bei gleichzeitiger Gabe von SKF 525 A, THC und Barbital eine stärkere Verlängerung der Barbital-Schlafzeit als nach Kombination von THC und Barbital allein.

Da SKF 525 A den Abbau des THC hemmt, muß die Verlängerung der Schlafzeit an der Maus und die Ataxie des Hundes durch Δ^9 -THC selbst hervorgerufen werden.

Die THC-Toleranz wäre über zwei verschiedene Mechanismen erklärbar.

1.) Nach chronischer Behandlung mit THC kommt es zu einer Induktion der THC-abbauenden Enzymsysteme, so daß die wirksame Substanz schneller in unwirksame Metaboliten überführt wird. Die Durchbrechung der Toleranz nach SKF 525 A wäre nach dieser Hypothese Ausdruck eines längeren Verbleibes von unverändertem THC am gleichempfindlichen Rezeptor.

2.) Wenn THC jedoch nicht schneller verstoffwechselt wird, so könnte sich die Toleranz über einen Mechanismus entwickeln, wie ihn BUTLER et al. (12) für das Phenobarbital beschrieben haben: THC führt trotz gleichzeitiger Kumulation zu einer abnehmenden

Empfindlichkeit des Rezeptors. Die Aufhebung des Gewöhnungseffektes durch SKF 525 A wäre dann als Erhöhung der aktuellen THC-Konzentration am geringer ansprechbaren Rezeptor aufzufassen.

ZUSAMMENFASSUNG

Voll synthetisiertes Δ^8 -THC ist in einer Reihe von Versuchen an Ratten qualitativ gleich wirksam wie das stereoisomere Δ^9 -THC. Es senkt die Körpertemperatur, führt zu einer Gewichtsabnahme bei reduzierter Nahrungsaufnahme, verlängert die Hexobarbitalschlafzeit und verstärkt die Amphetaminwirkung.

Durch Bestimmung der Hexobarbitalelimination im Hirngewebe und Blut konnte nachgewiesen werden, daß die schlafverlängernde Wirkung weder auf einer THC-bedingten Abbaustörung des Hexobarbitals noch auf dem temperatursenkenden Effekt des THC beruht.

Mit Hilfe einer Photozellaktivitätsbox wurde eine Methode entwickelt, die es erlaubt, die verschiedenen Amphetaminwirkungen auf die Motorik metrisch zu erfassen. Amphetamindosen von 0,2 - 2,0 mg/kg führen zu einer Erhöhung der lokomotorischen und explorationsmotorischen Aktivität. Nach Dosen von 5,0 - 10,0 mg/kg Amphetamin kommt es neben lokomotorischen Aktivitätsgipfeln am Anfang und Ende der Amphetaminwirkung zu einer Mittelphase, in der die Tiere, während sie starke stereotype Bewegungen ausüben, praktisch keinerlei Ortswechsel durchführen. Dieser Amphetamineffekt wurde als "Fixierung" bezeichnet, und es konnte für ihn eine Dosiswirkungsgerade aufgestellt werden.

10 mg/kg Δ^8 -THC führen zu einer Parallelverschiebung der Dosiswirkungsgeraden in Richtung kleinerer Amphetamindosen, was als Verstärkung der Amphetaminwirkung durch THC anzusehen ist. Eine Änderung der Amphetaminelimination als Ursache für diesen THC-Effekt konnte durch Bestimmung der Halbwertszeit im Hirn- und Lebergewebe ausgeschlossen werden.

Nach 10tägiger Behandlung mit Δ^8 -THC kommt es zu einer Abschwächung der im Akutversuch gemessenen THC-Wirkungen:

- die anfänglich reduzierte Nahrungsaufnahme und die sie begleitende Gewichtsabnahme normalisieren sich innerhalb von 9 Tagen;
- der 90 Minuten nach Injektion von 10 mg/kg Δ^8 -THC zu beobachtende Abfall der Körpertemperatur ist am 9. Tag signifikant geringer als am 1. Tag;
- nach 10tägiger Behandlung führt THC noch zu einer Verlängerung der Hexobarbital-Schlafzeit, doch ist die Schlafdauer gegenüber dem Akutversuch signifikant kürzer;
- die Amphetamin-verstärkende Wirkung ist nach sub-chronischer Gabe von 10 mg/kg THC kaum noch vorhanden.

Die Abschwächung der THC-Wirkung auf die Hexobarbital-schlafzeit und die Amphetaminmotilität wird nicht durch eine Veränderung der Amphetamin- bzw. Hexobarbital-elimination hervorgerufen.

Für die Meßgrößen Körpertemperatur, Hexobarbitalschlafzeit, Amphetaminmotilität tritt demnach innerhalb von 10 Tagen eine Toleranz gegenüber THC auf.

Tabelle 4: Körpertemperatur nach einmaliger Gabe
von 10 mg/kg Δ^8 -THC (n = 10)

min p.i.	Körpertemperatur	p gegenüber dem Ausgangswert
vor	37.60 $\pm$ 0.63	
15	37.55 $\pm$ 0.46	p < 0,9
30	36.37 $\pm$ 0.73	p < 0,005
60	35.91 $\pm$ 0.91	p < 0,001
90	35.49 $\pm$ 0.92	p < 0,001
120	35.89 $\pm$ 0.80	p < 0,001
180	36.23 $\pm$ 0.75	p < 0,005
240	37.82 $\pm$ 0.86	p < 0,6

Tabelle 5: Körpertemperatur vor und 90 min nach THC-Gabe am 1., 5. und 9. Tag unter täglicher
Behandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC

Versuchsgruppe und Anzahl der Versuchstiere		Temperatur am					
		1. Tag		5. Tag		9. Tag	
	vor	90 min p.i.	vor	90 min p.i.	vor	90 min p.i.	
THC	n = 24	37.60 $\pm$ 0.63	35.49 $\pm$ 0.92	37.42 $\pm$ 0.35	36.00 $\pm$ 0.98	37.64 $\pm$ 0.22	36.42 $\pm$ 0.81
Kontrollen	n = 12	37.51 $\pm$ 0.39	37.75 $\pm$ 0.38	37.29 $\pm$ 0.43	37.05 $\pm$ 0.23	37.19 $\pm$ 0.23	37.38 $\pm$ 0.30

Tabelle 6: Werte der Signifikanzberechnung zwischen den
Körpertemperaturen der Tab. 4

Vergleich von

THC - vor am 1. Tag $p < 0,001$
THC - 90 min p.i.

THC - vor am 5. Tag $p < 0,001$
THC - 90 min p.i.

THC - vor am 9. Tag $p < 0,001$
THC - 90 min p.i.

THC - 90 min p.i. am 1. Tag $p < 0,001$
THC - 90 min p.i. am 9. Tag

THC - 90 min p.i. am 1. Tag $p < 0,001$
Kontrollen - 90 min p.i. am 1. Tag

THC - 90 min p.i. am 5. Tag $p < 0,001$
Kontrollen - 90 min p.i. am 5. Tag

THC - 90 min p.i. am 9. Tag $p < 0,001$
Kontrollen - 90 min p.i. am 9. Tag

Tabelle 7: Gewichtsveränderung gegenüber dem Ausgangsgewicht unter täglicher Behandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC

Versuchsgruppe	Gewichtsänderung in g pro Tier am								
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9. Tag
THC n = 18	-3.8	-7.2	-4.2	-4.7	-2.0	-2.3	-1.5	+2.4	+3.9
Kontrollen n = 12	+2.0	+4.4	+5.1	+2.6	+5.6	+8.3	+7.5	+13.0	+14.0

Tabelle 8: Nahrungsaufnahme unter täglicher Behandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC

Versuchsgruppe	Futteraufnahme in g pro Tier am							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. Tag
THC n = 18	8.8	8.1	11.9	11.4	13.3	13.7	15.7	15.7
Kontrollen n = 12	14.9	16.7	15.8	15.6	16.1	16.2	15.7	15.1

Tabelle 9: Hexobarbital Schlafzeiten nach einmaliger und subchronischer Δ^8 -THC-Vorbehandlung und 9 Tage nach der letzten THC-Injektion

Behandlungsart	Anzahl der Versuchstiere	Schlafzeit in min	p gegenüber den Kontrollen
einmalige THC-Gabe	19	204,9 $\pm$ 35,9	p < 0,0027
Kontrollen	39	119,5 $\pm$ 25,9	
subchron. THC-Gabe	10	155,6 $\pm$ 36,8	p < 0,005
Kontrollen	10	111,2 $\pm$ 20,3	
subchron. Gruppe 9 Tage später	8	102,1 $\pm$ 21,2	p < 0,95
Kontrollen	10	108,3 $\pm$ 27,3	

p zwischen einmaliger und subchron. THC-Behandlung p < 0,0027

p zwischen den entsprechenden Kontrollgruppen p < 0,8

Tabelle 10: Hexobarbitalkonzentrationen im Hirngewebe und Blut nach einmaliger und subchronischer Vorbehandlung mit 10 mg/kg bzw. 5 mg/kg Δ^8 -THC

Akutversuch

min p.i.	Versuchsgruppe	Anzahl der Vers.-Tiere	Hexobarbitalgehalt	
			Hirngewebe in γ/g Feuchtgewebe	Blut in γ/ml Blut
30	THC	20	45.2 $\pm$ 5.14	56.2 $\pm$ 6.57
60	THC	15	28.9 $\pm$ 3.30	35.3 $\pm$ 4.51
90	THC	13	31.1 $\pm$ 2.92	39.3 $\pm$ 4.77
120	THC	9	25.6 $\pm$ 5.56	32.6 $\pm$ 4.38
30	Kontrollen	10	45.9 $\pm$ 5.35	51.7 $\pm$ 4.70
60	Kontrollen	13	26.2 $\pm$ 4.47	34.6 $\pm$ 4.08
90	Kontrollen	17	24.0 $\pm$ 4.51	32.2 $\pm$ 5.04
120	Kontrollen	12	23.5 $\pm$ 7.12	28.1 $\pm$ 5.94

Subchronischer Versuch

30	THC	6	62.7 $\pm$ 8.47	66.9 $\pm$ 3.87
60	THC	8	34.9 $\pm$ 7.29	42.2 $\pm$ 10.0
90	THC	12	34.4 $\pm$ 5.44	44.4 $\pm$ 7.68
120	THC	12	28.6 $\pm$ 3.49	31.5 $\pm$ 4.43
30	Kontrollen	6	49.9 $\pm$ 6.63	59.7 $\pm$ 9.60
60	Kontrollen	8	34.1 $\pm$ 5.06	46.4 $\pm$ 4.79
90	Kontrollen	12	32.2 $\pm$ 5.68	38.4 $\pm$ 8.28
120	Kontrollen	15	24.7 $\pm$ 3.99	31.0 $\pm$ 6.26

Tabelle 11: Werte der Signifikanzberechnung zwischen
den Steigungen der Regressionsgeraden der
Hexobarbitalelimination (vgl. Abschnitt 8.)

Vergleich von

akut THC - Kontrollen	(Hirn)	$p < 0,5$
akut THC - Kontrollen	(Blut)	$p < 0,5$
subchron. THC - Kontrollen	(Hirn)	$p < 0,9$
subchron. THC - Kontrollen	(Blut)	$p < 0,98$
akut THC - subchron. THC	(Hirn)	$p < 0,4$
akut THC - subchron. THC	(Blut)	$p < 0,3$
akut Kontrollen - subchron. Kontrollen	(Hirn)	$p < 0,5$
akut Kontrollen - subchron. Kontrollen	(Blut)	$p < 0,95$

Tabelle 12: Mittelwert der logarithmierten Impulssummen der Amphetamin-
motilität pro 15 min in Abhängigkeit von der Zeit nach einmaliger
Behandlung mit 10 mg/kg Δ^8 -THC für verschiedene Amphetaminosen

THC-Gruppe

min p.i.	Mittelwert der logarithmierten Impulssummen für die Amphetaminosen					
	1,5 mg/kg	2,0 mg/kg	2,3 mg/kg	2,5 mg/kg	2,7 mg/kg	3,1 mg/kg
15 - 30	2.397	2.751	2.599	2.561	2.408	2.742
30 - 45	2.532	2.996	3.003	2.841	2.887	2.673
45 - 60	2.738	2.915	2.951	2.816	2.602	2.476
60 - 75	2.997	2.718	2.414	2.475	2.262	2.241
75 - 90	2.975	2.572	2.234	1.994	1.923	2.233
90 - 105	3.050	2.335	1.991	1.807	1.978	2.144
105-120	3.028	2.441	1.882	2.201	1.745	1.778
120-135	2.986	2.414	2.075	2.305	1.851	1.549
135-150	2.575	2.693	2.742	2.552	1.845	1.643
150-165	2.573	2.958	2.944	2.797	2.353	1.678
165-180	2.797	2.978	2.650	2.667	2.733	2.155
180-195	2.688	2.938	2.788	2.428	2.779	2.444
195-210	2.218	2.718	2.397	2.822	2.671	2.458
210-225	2.623	2.845	2.385	2.351	2.663	2.567
225-240	2.066	2.688	2.037	2.139	2.488	2.074
240-255	1.375	2.227	2.514	1.972	2.360	2.036
255-270	1.376	1.834	2.175	2.245	2.293	2.125
270-285	1.291	1.807	1.578	2.127	2.179	2.522
285-300	1.133	1.197	1.539	1.657	2.036	2.145

(Fortsetzung)

(Fortsetzung Tab. 12)

Kontrollgruppe

min p.i.	2,0 mg/kg	2,7 mg/kg	3,1 mg/kg	3,5 mg/kg	3,9 mg/kg	4,2 mg/kg	5,0 mg/kg
15 - 30		2.176	2.962		3.116	3.047	
30 - 45	3.084	2.934	3.221	3.217	3.100	2.916	2.927
45 - 60	3.157	2.902	2.869	3.054	2.752	2.625	2.336
60 - 75	3.124	2.789	2.399	2.902	2.549	2.152	2.104
75 - 90	3.053	2.705	2.203	2.615	2.036	1.768	1.760
90 - 105	2.845	2.687	2.082	2.450	1.748	1.469	1.447
105-120	2.931	2.581	1.697	2.334	1.830	1.129	1.369
120-135	2.815	2.530	1.719	2.392	1.592	1.202	1.485
135-150	2.720	2.595	2.164	2.676	1.816	1.089	1.409
150-165	2.548	2.672	2.404	2.714	2.172	1.284	1.435
165-180	2.398	2.585	2.569	2.746	2.310	1.513	1.793
180-195	1.643	2.421	2.642	2.500	2.351	1.934	2.351
195-210	1.329	2.065	2.643	2.286	2.431	2.086	2.446
210-225	1.154	1.527	2.536	1.792	2.403	2.099	2.434
225-240	0.077	1.627	2.406	1.965	2.350	2.174	2.361
240-255		0.943	1.942		1.983	2.275	
255-270		0.723	1.590		1.861	2.126	
270-285		0.672	1.773		1.859	1.328	
285-300		1.279	1.358		1.266	1.351	

Tabelle 13: Mittelwert der logarithmierten Impulssummen der Amphetaminmotilität
pro 15 min in Abhängigkeit von der Zeit nach subchronischer Behandlung
mit 10 mg/kg Δ^8 -THC für verschiedene Amphetaminosen

THC-Gruppe

min p.i.	Mittelwert d. logarith. Impulssummen f. d. Amphetaminosen			
	3,5 mg/kg	4,2 mg/kg	5,0 mg/kg	5,5 mg/kg
15 - 30	3.064	2.904	2.938	2.983
30 - 45	3.432	3.341	2.983	3.114
45 - 60	3.432	3.149	2.695	2.982
60 - 75	3.314	2.716	2.152	2.562
75 - 90	3.160	2.363	1.903	2.227
90 - 105	3.212	2.137	1.668	2.030
105-120	3.185	2.273	1.561	1.862
120-135	3.094	2.543	1.517	1.508
135-150	2.872	2.748	1.742	2.018
150-165	2.951	2.707	2.427	2.197
165-180	2.855	2.642	2.723	2.454
180-195	2.706	2.754	2.782	2.642
195-210	2.383	2.701	2.791	2.504
210-225	2.112	2.583	2.809	2.609
225-240	2.099	2.439	2.753	2.456
240-255	2.051	2.075	2.698	2.447
255-270	1.652	1.943	2.510	2.416
270-285	1.386	1.790	2.287	2.278
285-300	1.045	1.316	2.111	2.275

(Fortsetzung)

Kontrollgruppe

min p. i.	3,5 mg/kg	5,0 mg/kg	5,5 mg/kg	6,5 mg/kg
15 - 30	2.903	2.981	3.1313	3.156
30 - 45	3.321	3.093	3.2070	2.336
45 - 60	3.305	2.867	2.3736	2.414
60 - 75	3.186	2.744	1.5898	1.977
75 - 90	3.139	2.512	0.9803	1.653
90 - 105	2.911	2.393	0.6624	1.399
105 - 120	2.790	2.421	0.9136	1.206
120 - 135	2.732	2.641	1.1655	1.459
135 - 150	2.746	2.789	1.6495	2.248
150 - 165	2.741	2.841	2.3546	2.619
165 - 180	2.781	2.897	2.1754	2.637
180 - 195	2.617	2.812	2.4336	2.705
195 - 210	2.508	2.756	2.4827	2.879
210 - 225	2.046	2.619	2.7027	2.792
225 - 240	2.088	2.500	2.7029	2.715
240 - 255	1.664	2.201	2.5375	2.730
255 - 270	1.224	1.639	2.4563	2.465
270 - 285	0.786	1.508	2.4708	2.287
285 - 300	0.261	1.602	1.0647	1.959

Tabelle 14: Amphetaminkonzentration im Hirn- und Lebergewebe nach
einmaliger und subchronischer Vorbehandlung mit 10 mg/kg
 Δ^8 -THC

Akutversuch

min p.i.	Versuchsgruppe	Anzahl der Vers. -Tiere	Amphetamingehalt in γ /g Feuchtgewebe	
			Hirn	Leber
30	THC	9	22.08 $\pm$ 1.73	23.73 $\pm$ 2.12
60	THC	9	16.30 $\pm$ 0.87	16.30 $\pm$ 1.04
120	THC	9	11.44 $\pm$ 2.26	12.67 $\pm$ 1.91
180	THC	10	9.26 $\pm$ 0.66	9.78 $\pm$ 1.78
30	Kontrollen	9	21.75 $\pm$ 2.02	21.71 $\pm$ 2.35
60	Kontrollen	10	16.19 $\pm$ 1.42	13.86 $\pm$ 1.60
120	Kontrollen	10	11.32 $\pm$ 2.44	11.48 $\pm$ 1.88
180	Kontrollen	10	7.82 $\pm$ 2.13	8.28 $\pm$ 1.93

Subchronischer Versuch

30	THC	10	15.45 $\pm$ 1.00	24.86 $\pm$ 3.94
60	THC	8	12.72 $\pm$ 1.46	18.98 $\pm$ 2.79
120	THC	11	8.85 $\pm$ 1.78	9.66 $\pm$ 1.85
180	THC	10	5.58 $\pm$ 1.68	
30	Kontrollen	12	17.86 $\pm$ 3.32	31.12 $\pm$ 4.59
60	Kontrollen	10	13.60 $\pm$ 1.67	18.66 $\pm$ 1.93
120	Kontrollen	8	9.00 $\pm$ 1.32	13.31 $\pm$ 1.78
180	Kontrollen	10	4.64 $\pm$ 0.86	6.45 $\pm$ 1.32

Tabelle 15: Regressionsgeraden der Amphetaminelimination

Akutversuch

Versuchsgruppe		p für die Steigung gegenüber den Kontrollen
THC - Hirn	$y = -0.00245 \cdot x + 1.3822$	$p < 0,05$
Kontrollen - Hirn	$y = -0.00300 \cdot x + 1.4083$	
THC - Leber	$y = -0.00244 \cdot x + 1.4039$	$p < 0,8$
Kontrollen - Leber	$y = -0.00255 \cdot x + 1.3550$	

Subchronischer Versuch

THC - Hirn	$y = -0.00304 \cdot x + 1.2855$	$p < 0,01$
Kontrollen - Hirn	$y = -0.00379 \cdot x + 1.3624$	
THC - Leber	$y = -0.00463 \cdot x + 1.5373$	$p < 0,6$
Kontrollen - Leber	$y = -0.00436 \cdot x + 1.5977$	

p zwischen einmaliger und subchronischer Vorbehandlung

THC - Hirn	$p < 0,1$
THC - Leber	$p < 0,001$
Kontrollen - Hirn	$p < 0,02$
Kontrollen - Leber	$p < 0,001$

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) AGURELL, S., I.M. NILSSON, A. OHLSSON,
F. SANDBERG: On the metabolism of tritium-
labelled Δ^1 -THC in the rabbit.
Biochem. Pharm. 19 (1970), 1333
- 2.) ANDEN, N.E., H. CORRODI, K. FUXE, T. HÖKFELT:
Increased impulse flow in bulbo-spinal noradrenaline
neurons by catecholamine receptor blocking agents.
Europ. J. Pharmacol. 2 (1967), 59
- 3.) ANDEN, N.E., H. CORRODI, K. FUXE, T. HÖKFELT,
C. RYDIN, T. SVENSSON: Evidence for a central
noradrenaline receptor.
Life Sciences 9 (1970), 513
- 4.) AXELROD, J.: Studies on sympathomimetic amines.
II. The biotransformation and physiological
disposition of d-amphetamine, d-p-hydroxy-
amphetamine and d-methyl-amphetamine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 110 (1954), 315
- 5.) BICHER, H.I., R. MECOULAM: Pharmacological
effects of two active constituents of marihuana.
Arch. int. Pharmacodyn. 172 (1968), 24
- 6.) BOSE, B.C., A.Q. SAIFI, A.W. BHAGWAT: Effect
of cannabis indica on hexobarbital sleeping time
and tissue respiration of rat brain.
Arch. int. Pharmacodyn. 141 (1963), 520
- 7.) BOYD, E.S., E.D. HUTCHINSON, L.C. GARDNER,
D.A. MERITT: Effects of tetrahydrocannabinols
and other drugs on operant behavior in rats.
Arch. int. Pharmacodyn. 144 (1963), 533

- 8.) BROBECK, J.R. : Neural regulation of food intake.
Annals of the New York Academy of Sciences
Vol. 63, (1955), 44 - 55

- 9.) ---: Neural control of hunger, appetite and satiety.
YALE J. Biol. Med. 29, (1957), 565

- 10.) BRODIE, B.B., J.J. BURNS, L.C. MARK,
P.A. LIEF, E. BERNSTEIN, E.M. PAPPER:
Fate of pentobarbital in man, dog and a method
of its estimation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 109 (1953), 26

- 11.) BURSTEIN, S.M., F. MENEZES, E. WILLIAMSON,
R. MECHOULAM: Metabolism of $\Delta^1(6)$ -Tetra-
hydrocannabinol, an active marihuana constituent.
Nature 225, (1970), 87

- 12.) BUTLER, T.C., C. MAHAFFEE, W.J. WADELL:
Phenobarbital: Studies of elimination, accumulation,
tolerance and dosage schedules.
J. Pharmacol. exp. Ther. 111, (1954), 425

- 13.) CARLINI, E.A. : Tolerance to chronic administration
of cannabis sativa (marihuana) in rats.
Pharmacology 1 (1968), 135

- 14.) CAVALLI-SFORZA, L. : Biometrie. Grundzüge
biologisch-medizinischer Statistik.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1969

- 15.) COPER, H. : Gewöhnung an Arzneimittel.
Pharmazeutische Zeitung, 114. Jahrg. 45 (1969), 54

- 16.) COPER, H., G. DEYHLE, D. v. HERRATH, J. VEIT:
Zum Mechanismus der schlafverlängernden Wirkung
verschiedener Pharmaka.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 260 (1968)
366

- 17.) DAGIRMANJIAN, R., E.S. BOYD: Some
pharmacological effects of two tetrahydrocannabinols.
J. Pharmacol. exp. Ther. 135 (1962), 25
- 18.) DAGIRMANJIAN, R., H.C. HODGE: Are biogenic
amines involved in the mechanism of action of
the tetrahydrocannabinols?
Agents and Actions, Swiss J. Pharmacol. 1
(1969), 46
- 19.) DEWEY, W.L., L.S. HARRIS, J.F. HOWES, J.
S. KENNEDY, R.N. ANDERSEN: persönliche
Mitteilung
- 20.) DEWEY, W.L., L.S. HARRIS, J.F. HOWES,
J.S. KENNEDY, F.E. GRANCHELLI,
H.G. PARS, R.K. RAZDAN: Pharmacology
of some marijuana constituents and two
heterocyclic analogues.
Nature 226 (1970), 1265
- 21.) DINGELL, J.V., M.L. OWENS, M.R. NORVICH,
F. SULSER: On the role of norepinephrine
biosynthesis in the central action of amphetamine.
Life Sciences 6 (1967), 1155
- 22.) DOMONIC, J.A., K.E. MOORE: Behavioral and
catecholamine depleting effects of α -methyl-
5-hydroxytryptophan.
Europ. J. Pharmacol. 8 (1969), 292
- 23.) EVETTS, K.D., N.J. URETSKY, L.L. IVERSEN,
S.D. IVERSEN: Effects of 6-hydroxydopamine on
CNS catecholamines, spontaneous motor activity
and amphetamine induced hyperactivity in rats.
Nature 225 (1970), 961

- 24.) FÄHNDRICH, E.: Inaugural Dissertation FU Berlin, 1969
- 25.) FINNEY, D.J.: Probit analysis.
Cambridge University Press, 2nd Edition
Cambridge 1952
- 26.) FOG, R.: Behavioural effects in rats of morphine
and amphetamine and of a combination of the
two drugs.
Psychopharmacologia (Berl.) 16 (1970), 305
- 27.) FOLTZ, R.L., A.F. FENTIMAN, E.G. LEIGHTY,
J.L. WALTER, H.R. DREWES, W.E. SCHWARTZ,
T.F. PAGE, B. TRUITTE: Metabolite of (-)-trans-
 Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Identification and synthesis.
Science 168 (1970), 844
- 28.) FUXE, K., T. HÖKFELT, U. UNGERSTEDT:
Morphological and functional aspects of central
monoamine neurons.
Internat. Rev. Neurobiology 13 (1970), 93
- 29.) FUXE, K., U. UNGERSTEDT: Histochemical,
biochemical and functional studies on central
monoamine neurons after acute and chronic
amphetamine administration.
in: Internat. Symposium on amphetamines and
related compounds. Editors: E. Costa, S. Garattini
Raven Press New York, 1970
- 30.) GARATTINI, S.: Effects of a cannabis extract on
gross behaviour.
in: Hashish: its Chemistry and Pharmacology
Ciba Foundation J. + A. Churchill, Ltd.,
London 1965

- 31.) GARRIOTT, J.C., R.B. FORNEY, F.W. HUGHES,
A.B. RICHARDS: Pharmacologic properties of
some cannabis related compounds.
Arch. int. Pharmacodyn. 171 (1968), 425
- 32.) GARRIOTT, J.C., L.J. KING, R.B. FORNEY,
F.W. HUGHES: Effects of sometetrahydro-
cannabinols on hexobarbital sleeping time and
amphetamin induced hyperactivity in mice.
Life Sciences 6 (1967), 2119
- 33.) GILL, E.W., W.D.M. PATON, R.G. PERTWEE:
Preliminary experiments on the chemistry and
pharmacology of cannabis.
Nature 228 (1970), 134
- 34.) GAONI, Y., R. MECHOULAM: Hashish III: Isolation
structure, and partial synthesis of an active
constituent of hashish.
J. Am. Chem. Soc. 86 (1964), 1646
- 35.) GRUNFELD, Y., H. EDERY: Psychopharmacological
activity of the active constituents of hashish
and some related cannabinoids.
Psychopharmacologia (Berl.) 14 (1969), 200
- 36.) HO, B.T., G.E. FRITCHIE, P.M. KRALIK,
L.F. ENGLERT, W.M. McISAAC, J. IDÄNPÄÄN-
HEIKKILÄ: Distribution of tritiated-1- Δ^9 -tetra-
hydrocannabinol in rat tissues after inhalation.
J. Pharm. Pharmac. 22 (1970), 538
- 37.) HOLLISTER, L.E., R.K. RICHARDS, H.K. GILLESPIE:
Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexyl
in man.
Clin. Pharm. Therap. 9 (1968), 783

- 38.) HOLTZMAN, D., R.A. LOVELL, J.H. JAFFE,
D.X. FREEDMAN: 1- Δ^9 -tetrahydrocannabinol:
Neurochemical and behavioral effects in the
mouse.
Science 163 (1969), 1464
- 39.) ISBELL, H., C.W. GORODETZSKY, D. JASINSKI,
U. CLAUSSEN, F. v. SPULAK, F. KORTE:
Effects of (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol
in man.
Psychopharmacologia (Berl.) 11 (1967), 184
- 40.) JANSSEN, P.A.J., C.E.J. NIEMEERS, K.H.L.
SCHELLEKENS, F.M. LENAERTS: Is it
possible to predict the clinical effects of
neuroleptic drugs (major tranquilizers) from
animal data?
Arzneim.-Forsch. 17 (1967), 841
- 41.) KLINGER, W.: Toxizität, Narkotische Wirkung,
Aufwachkonzentration im Blut, Elimination
aus dem Blut und Biotransformation von Hexo-
barbital bei Ratten unterschiedlichen Alters
nach Induktion mit Barbital und CCl_4 -Schädigung.
Arch. int. Pharmacodyn. 184 (1970), 5
- 42.) KUBENA, R., H. BARRY III.: Interactions of
 Δ^1 -tetrahydrocannabinol with barbiturates and
methamphetamine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 173 (1970), 94
- 43.) KUHLMANN, K., M. ODUAH, H. COPER: Über
die Wirkung von Barbituraten bei Ratten ver-
schiedenen Alters.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 265 (1970), 310

- 44.) LEMBERGER, L., S.D. SILBERSTEIN, J. AXELROD,
I. KOPIN: Marihuana: Studies on the disposition
and metabolism of Delta-9-Tetrahydrocannabinol
in man.
Science 170 (1970), 1320
- 45.) LISON, H.: Inaugural Dissertation, FU Berlin 1969
- 46.) ---: Untersuchungen zur Differenzierung der durch
6-Aminonicotinamid, einem Antimetaboliten des
Nicotinamids, hervorgerufenen zentralnervösen
Funktionsstörungen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 267 (1970), 155
- 47.) LOEWE, S.: Cannabiswirkstoffe und Pharmakologie
der Cannabinole.
Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 211 (1950), 175
- 48.) MAJ, L., E. PRZEGALINSKI: Disulfiram and some
effects of amphetamine in mice and rats.
J. Pharm. Pharmacol. 19 (1967), 341
- 49.) McMILLAN, E.E., L.S. HARRIS, J.M. FRANKEN-
HEIM, J.S. KENNEDY: 1- Δ^9 -trans-tetrahydro-
cannabinol in pigeons: Tolerance to the behavioral
effects.
Science 169 (1970), 501
- 50.) MECHOULAM, R.: Marihuana Chemistry.
Science 168 (1970), 1159
- 51.) MECHOULAM, R., Y. GAONI: A total synthesis of
dl- Δ^1 -trans-tetrahydrocannabinol, the active
constituent of hashish.
J. Am. Chem. Soc. 87 (1965), 3273

- 52.) MIRAS, C.J.: Some aspects of cannabis action.
in: Hashish: its Chemistry and Pharmacology.
Ciba Foundation J. + A. Churchill, Ltd.,
London 1965
- 53.) MUNKVAD, I., H. PARKENBERG, A. RANDRUP:
Aminergic systems in basal ganglia associated
with stereotyped hyperactive behavior and
catalepsy.
Brain Behav. Evol. 1 (1968), 89
- 54.) NAGATSU, T., M. LEVITT, S. UDENFRIEND:
Tyrosine hydroxylase. The initial step in
norepinephrine biosynthesis.
J. Biol. Chem. 239 (1964), 2910
- 55.) NILSSON, I.M., S. AGURELL, J.L.G. NILSSON,
A. OHLSSON, F. SANDBERG, M. WAHLQUIST:
 Δ^1 -tetrahydrocannabinol: Structure of a major
metabolite.
Science 168 (1970), 1228
- 56.) RANDRUP, A., I. MUNKVAD: Role of catecholamines
in the amphetamin excitatory response.
Nature 211 (1966), 540
- 57.) ---: Stereotyped Activities produced by amphetamine
in several animal species and man.
Psychopharmacologia (Berl.) 11 (1967), 300
- 58.) ---: Behavioural stereotypies induced by pharmacological
agents.
Pharmakopsychiatrie - Neuropsychopharmakologie
1 (1968), 18

- 59.) RANDRUP, A., I. MUNKVAD: Biochemical, anatomical and psychological investigations of stereotyped behavior induced by amphetamines. in: Internat. Symposium on amphetamines and related compounds. Editors: E. Costa, S. Garattini Raven Press New York, 1970
- 60.) RANDRUP, A., J. SCHEEL-KRÜGER: Diethyl-dithiocarbamate and amphetamine stereotype behavior.
J. Pharm. Pharmacol. 18 (1966), 752
- 61.) RECH, R.H., H.K. BORYS, K.E. MOORE:
Alterations in behavior and brain catecholamine levels in rats treated with α -methyltyrosine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 153 (1966), 412
- 62.) REMMER, H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter Einfluß von Luminal.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 235 (1959), 279
- 63.) ---: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entgiftung von Evipan und Thiopental bei Ratten.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 233, (1958), 173
- 64.) ROSSO, R., L. DOLFINI, G. FRANCHI: Metabolism of amphetamin in tumor bearing rats.
Biochem. Pharmacol. 17 (1968), 633
- 65.) ROSSUM, J.M.v.: Mode of action of psychomotor stimulant drugs.
Internat. Rev. Neurobiology 12 (1970), 307

- 66.) SCHECKEL, C.L., E. BOFF, P. DAHLEN, T. SMART:
Behavioral effects in monkeys of racemates of
two biologically active marijuana constituents.
Science 160 (1968), 1467
- 67.) SCHELKUNOV, E.L.: Adrenergic effect of chronic
administration of neuroleptics.
Nature 214 (1967), 1210
- 68.) SOFIA, R.D., H. BARRY III.: Depressant effect
of Δ^1 -tetrahydrocannabinol enhanced by
inhibition of its metabolism.
Europ. J. Pharmacol. 13 (1970), 134
- 69.) STRÖMBERG, U., T.H. SVENSSON: L-Dopa induced
effects on motor activity in mice after inhibition
of dopamin- β -hydroxylase.
Psychopharmacologia (Berl.) 19 (1971), 53
- 70.) STOLK, J.M., R.H. RECH: Enhanced stimulant
effects of d-amphetamin on the spontaneous
locomotor activity of rats treated with reserpine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 158 (1967), 140
- 71.) SULSER, F., M.L. OWENS, M.R. NORVICH,
J.V. DINGELL: The relative role of storage
and synthesis of brain norepinephrine in the
psychomotor stimulation evoked by amphetamin
or by desipramin and tetrabenazine.
Psychopharmacologia (Berl.) 12 (1968), 322
- 72.) SVENSSON, T.H.: The effect of inhibition of
catecholamine synthesis on dexamphetamin
induced central stimulation.
Europ. J. Pharmacol. 12 (1970), 161

- 73.) SVENSSON, T.H., B. WALDECK: On the role of brain catecholamines in motor activity: Experiments with inhibitors of synthesis and of monoamine oxydase.
Psychopharmacologia (Berl.) 18 (1970), 357
- 74.) VESELL, E.S.: Factors altering the responsiveness of mice to hexobarbital.
Pharmacology 1 (1968), 81
- 75.) WEISSMANN, A., K.B. KOE, S.S. TENEN:
Antiamphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase.
J. Pharmacol. exp. Ther. 151 (1966), 339
- 76.) WINNE, D.: Experimentelle und biometrische Untersuchungen über den Zusammenhang von Gehirnkonzentration, Eliminationsgeschwindigkeit, Schlafzeit und Körpertemperatur bei der Hexobarbitalnarkose der Maus.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 247 (1964), 278
- 77.) ZIEM, M., H. COPER, I. BROERMANN, S. STRAUSS:
Vergleichende Untersuchungen über einige Wirkungen des Amphetamins bei Ratten verschiedenen Alters.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 267 (1970), 208

Herrn Professor Dr. med. H. Coper danke ich
für die zahlreichen Ratschläge und Anregungen sowie
für seine stete Bereitschaft, über anstehende Probleme
zu diskutieren.

LEBENS LAUF

Geboren am: 23.1.1943 in Gelsenkirchen

Eltern: Inge Rating, geb. Weidele
Ernst Rating (Kaufmann)

Schulausbildung: 4 Jahre Volksschule
9 Jahre Gymnasium
Abitur am 17.2.1962 am Max-Planck-Gymnasium, naturwissenschaftlicher
Zweig

Studiengang: SS 1962 - WS 1963 Studium der Physik
in Hamburg und Würzburg
SS 1964 - SS 1969 Studium der Medizin
in Würzburg, Kiel, Tübingen, Berlin
Naturwissenschaftliche Vorprüfung am
19.10.1964 in Würzburg
Ärztliche Vorprüfung am 19.4.1966
in Würzburg
Ärztliche Prüfung am 9.2.1970 in Berlin.

Vom 1.4.1970 bis zum 31.3.1971 arbeitete ich als
Medizinalassistent am Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin.

Zur Zeit bin ich in der I. Inneren Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Moabit als Medizinalassistent tätig.

